

明 細 書

ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤

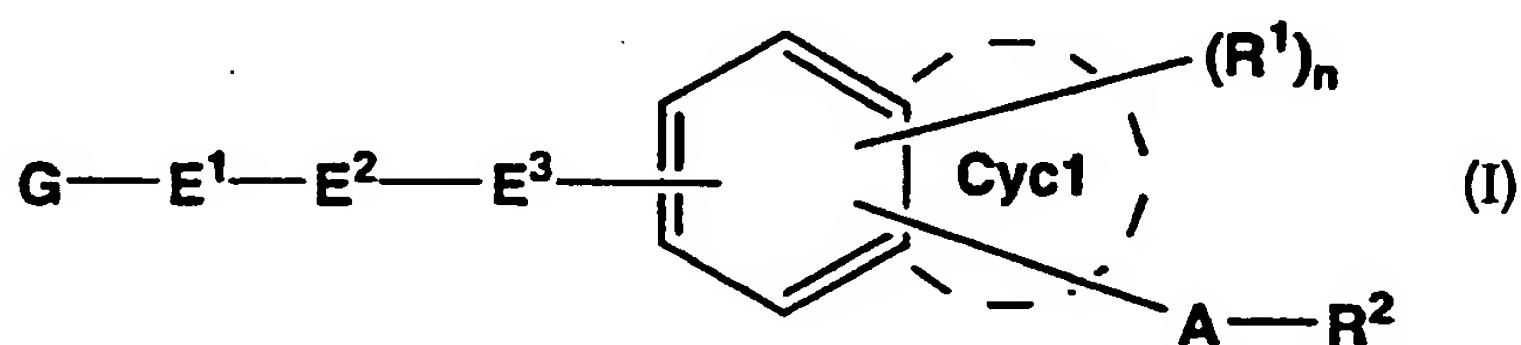
5

技術分野

本発明は、フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

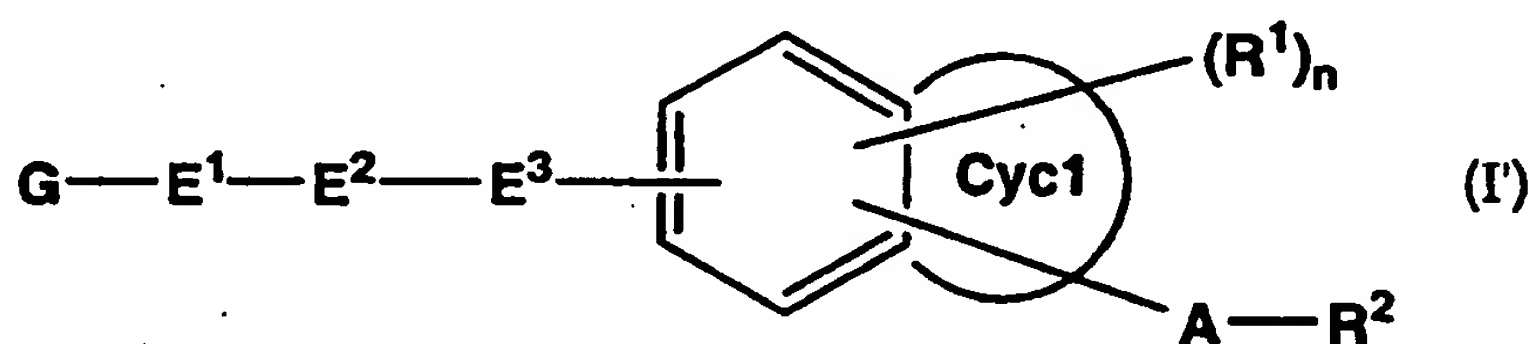
さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および一般式 (I')

15

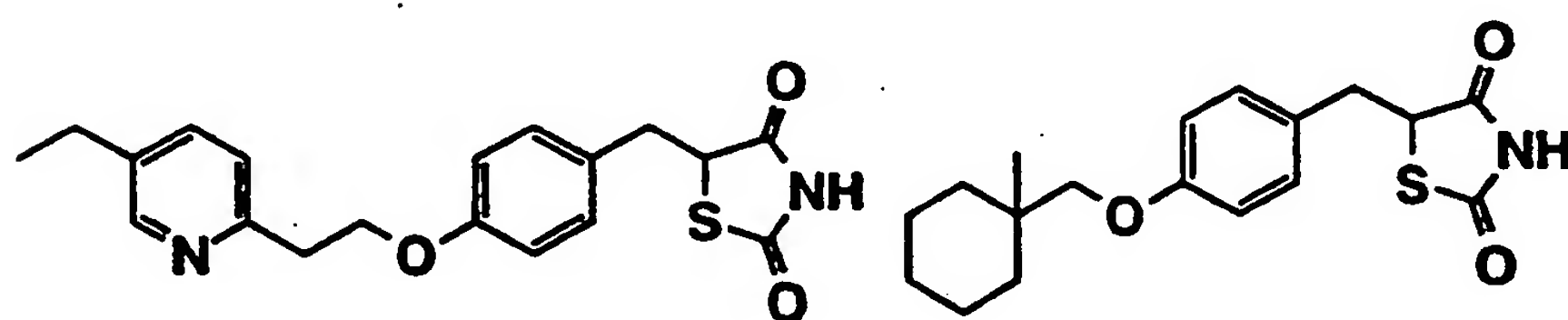


20 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物に関する。

背景技術

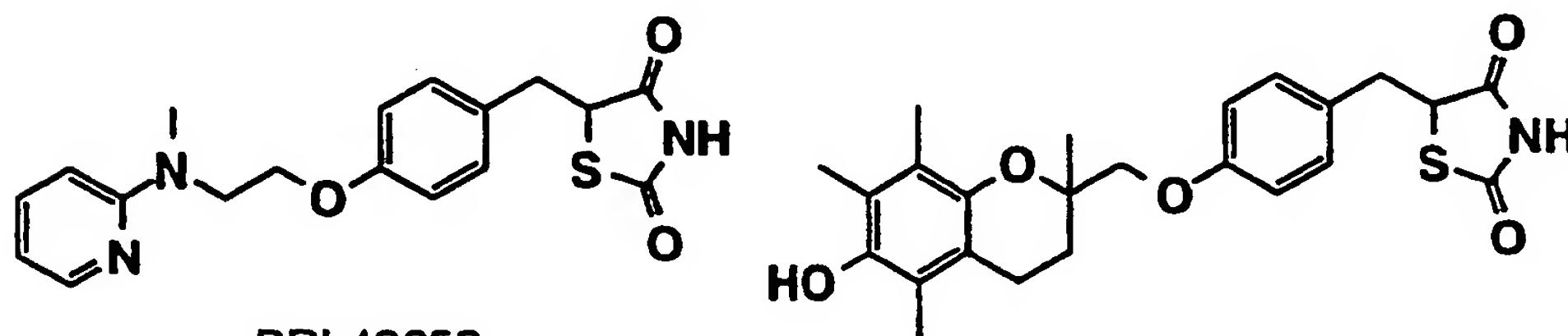
最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体（Peroxisome Proliferator Activated Receptor；以下、PPAR受容体と略記する。）が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の3種類が知られている（J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)；Gene Expression, 4, 281 (1995)；Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)；Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照）。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている（Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照）。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



ビオグリタゾン

シグリタゾン



BRL49653

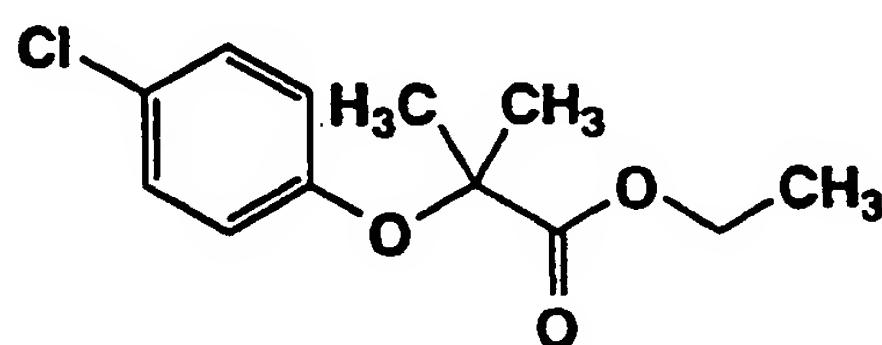
トログリタゾン

- また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがP P A R γ 受容体であり、P P A R γ の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology, 137 : 4189-4195 (1996) ; Cell, 83 : 803-812 (1995) ; Cell, 83 : 813-819 (1995) ; J. Biol. Chem, 270 : 12953-12956 (1995) 参照) 。従って、P P A R γ の転写活性を増大させるP P A R γ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、P P A R γ アゴニストはP P A R γ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development, 10 : 974-984 (1996))ことから、P P A R γ を活性化するのみならずP P A R γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。
- 10 核内受容体P P A R γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995)参照) 、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997)参照) 。従って、P P A R γ 活性
- 15 を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)やP P A R γ 蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274 : 2100-2103 (1996)には、P P A R γ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことからP P A R γ 蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。
- 20 これらのことからP P A R γ 受容体の活性化剤 (アゴニスト) 、また蛋白自身の発現を増加できるP P A R γ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予

防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、PPAR γ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白質自身の発現を抑制できるPPAR γ 蛋白質発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



クロフィブレート

10

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR α 受容体であることも判明している (Nature, 347: 645-650 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 51: 157-166 (1994); Biochemistry, 32: 5598-5604 (1993)参照)。これらのことから、フィブレート系化合物が活性化しうるPPAR α 受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

これ以外にも、PPAR α が関与する生物活性として、最近、WO 97 36 579号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17-30 (1998)にはPPAR α 受容体の活性化によって高密度リポ蛋白質 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白質 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白質 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353 (1997)にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸

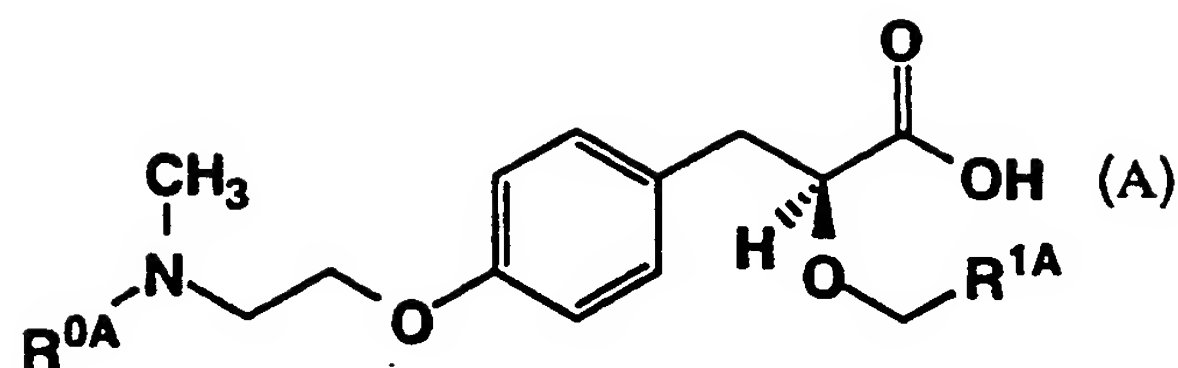
組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。
従ってPPAR α 受容体を活性化するアゴニストやPPAR α 蛋白自身の発現
を亢進するPPAR α 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用である
ばかりでなく、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび
5 /またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその
治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、
高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症
予防にも有望であると考えられる。

一方、PPAR δ 受容体を有意に活性化したりガンドやPPAR δ 受容体が
10 関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR δ は、ときにPPAR β 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称
されている。これまでにPPAR δ の生物活性として、WO9601430号
明細書にはhNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイ
プ）がヒトPPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できるこ
15 とが示されている。また、最近ではWO9728149号明細書において、P
PAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物（ア
ゴニスト）が見出され、さらにそれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コ
レステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR δ を
活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動
20 脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、
さらには高脂血症の治療、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクター
の軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

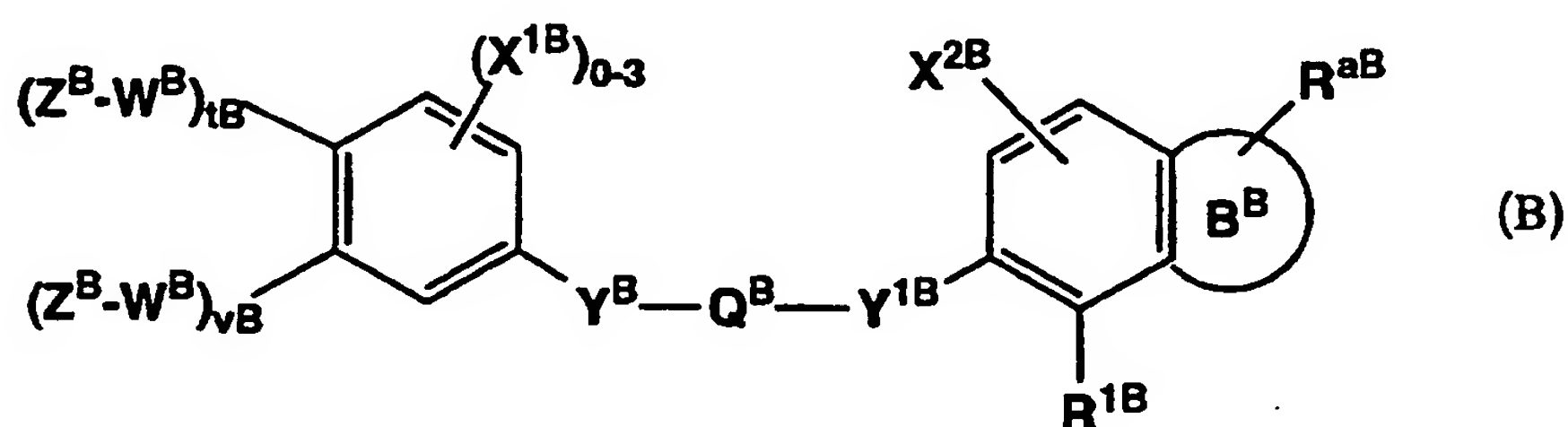
PPAR受容体調節剤として、上記チアゾリジン誘導体およびフィブレート
系化合物以外に以下のものが報告されている。

25 例えば、WO9725042号明細書には、一般式（A）



(式中、 R^{0A} は2-ベンズオキサゾリルまたは2-ピリジルを表わし、 R^{1A} は CH_2OCH_3 または CF_3 を表わす。)で示される化合物、それらの医薬的
5 に許容な塩、および/またはそれらの医薬的に許容な溶媒和物がPPAR α 型受容体およびPPAR γ 型受容体のアゴニストであることが記載されている。

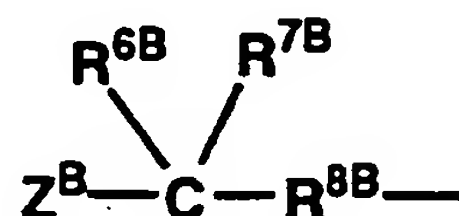
WO 97 27 857号明細書には、一般式 (B)



10

(式中、 R^{1B} は水素原子、C1~15アルキル、C2~15アルケニル、C2~15アルキニルおよびC3~10シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個の R^{aA} で置換されてもよい；

15 $(\text{Z}^B\text{-W}^B)$ は $\text{Z}^B\text{-CR}^{6B}\text{R}^{7B}\text{-}$ 、 $\text{Z}^B\text{-CH=CH-}$ 、または



を表わし；

R^8B は CR^6BR^7B 、 O 、 NR^6B および $S(O)_pB$ から選択され；

R^6B と R^7B はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim6$ アルキルから選択され；

B は下記1)～3)から選択される；

1) 0～2個の二重結合および O 、 S 、 N から選択される、1個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個の R^aB で置換されていてもよい。

2) 0から2個の二重結合を含む炭素環であり、炭素環は5または6員のいかなる位置で、1から3個の R^aB で置換されていてもよい。

10 3) 1) 0～2個の二重結合および O 、 S 、 N から選択される、3個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個の R^aB で置換されていてもよい。

15 X^1B と X^2B はそれぞれ独立して、水素原子、 OH 、 $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニル、ハロゲン原子、 OR^3B 、 ORB 、 CF_3 、 $C5\sim10$ アリール、 $C5\sim10$ アラルキル、 $C5\sim10$ ヘテロアリールおよび $C1\sim10$ アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個の R^aB で置換されていてもよい；

20 R^aB はハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 OCF_3 、 $-O-$ 、 CN 、 NO_2 、 R^3B 、 OR^3B 、 SR^3B 、 $=N(OR^3B)$ 、 $S(O)R^3B$ 、 SO_2R^3B 、 NR^3BR^3B 、 NR^3BCOR^3B 、 $NR^3BCO_2R^3B$ 、 $NR^3BCON(R^3B)_2$ 、 $NR^3BSO_2R^3B$ 、 COR^3B 、 CO_2R^3B 、 $CON(R^3B)_2$ 、 $SO_2N(R^3B)_2$ 、 $OCON(R^3B)$ から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子または $C1\sim6$ アルキルで置換されていてもよい；

Y^BはS(O)_{p^B}、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NR^B-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-から選択され、

Y^{1B}はOおよびCから選択され、

Z^BはCO₂R^{3B}、R^{3B}CO₂R^{3B}、CONHSO₂Me、CONH₂および5-(1H-テトラゾール)から選択され、

t^Bおよびv^Bはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^B+v^Bは1であり；

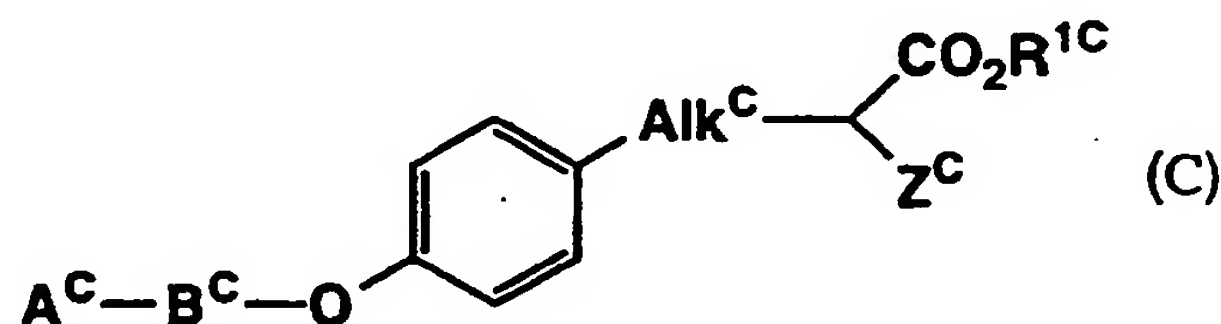
Q^Bは飽和または不飽和の直鎖の2～4の hidrocarbonを表わし、

p^Bは0から2である)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩がPPAR δ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9 7 2 7 8 4 7号、WO 9 7 2 8 1 1 5号、WO 9 7 2 8 1 3 7号、WO 9 7 2 8 1 4 9号明細書にも、上記と同様の化合物がPPAR δ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9 7 3 1 9 0 7号明細書には、一般式 (C)

15



(式中、A^Cはフェニルであり、前記フェニルは一つまたはそれ以上のハロゲン原子、C1～6アルキル、C1～3アルコキシ、C1～3フルオロアルコキシで置換されてもよい；

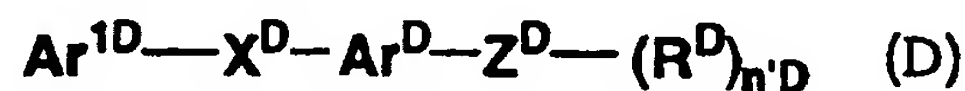
B^Cは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも一つを含む、5または6員のヘテロ環-C1～6アルキレン-を表わし、前記ヘテロ環はC1～3アルキルで置換されてもよい；

Alk^CはC1～3アルキレンを表わし；

R^1C は水素原子または $C^1 \sim 3$ アルキルを表わし；

Z^C は—($C^1 \sim 3$ アルキレン)フェニル、または— NR^3CR^4C から選択される。)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩が、PPAR γ アゴニスト活性を有していることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)

一方、特開昭 61-267532 号明細書には、一般式 (D)



10 (式中、 Ar^{1D} は窒素、硫黄または酸素異項環または芳香族環を表わし；

Ar^D はフェニル環または窒素、酸素または硫黄異項環を表わし；

Ar^D および Ar^{1D} は、H、 CH_3 、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、 CF_3 、ニトロによって完全に置換されていても、あるいは不完全に置換されていてもよく；

15 X^D は—O(CHR^{1D}) $_{nD}$ —を表わし、

Z^D は、主鎖中10までの炭素原子および12までの全炭素原子および0～2個の二重結合を有するアルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介して Ar^D に連結されていてよく、

$n'D=1$ の時には、 R^D は— COR^4D を表わし；

20 R^{1D} はHまたは CH_3 を表わし；

R^4D は、 OR^2D を表わし；

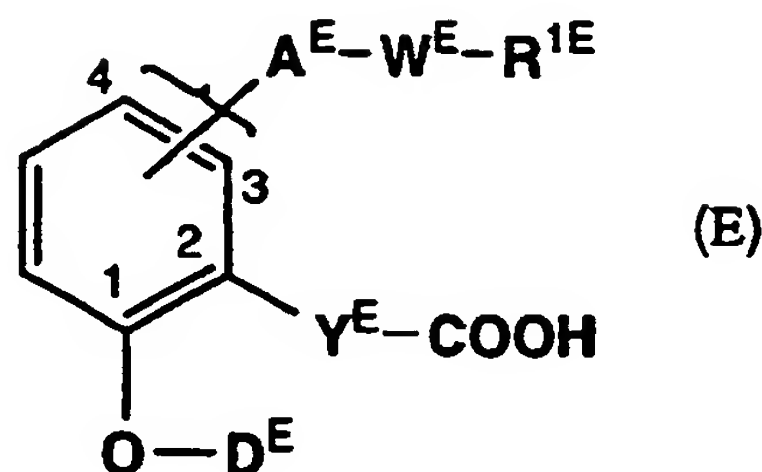
R^2D はH、低級アルキルを表わし；

$nD=0$ または1を表わし；

$n'D=1 \sim 7$ を表わす。)で示される化合物およびその塩がリポキシゲナーゼ

25 阻害活性を有することが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)

また、特開平 3-261752 号明細書には、一般式 (E)



5 (式中、

A^E は $-O-$ 、 $-CH_2-$ を表わし、

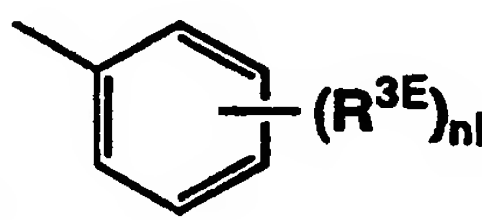
W^E は $C1 \sim C13$ のアルキレン基を表わし、

R^{1E} は水素原子、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、飽和または不飽和の窒素原子を 1 個含む 4～7 員の単環のヘテロ環を表わし、

10 Y^E はエチレンまたはビニレン基を表わし、

D^E は $-Z^E-B^E$ で示される基を表わし、

Z^E は $C3 \sim C11$ のアルキレンまたはアルケニレン基を表わし、

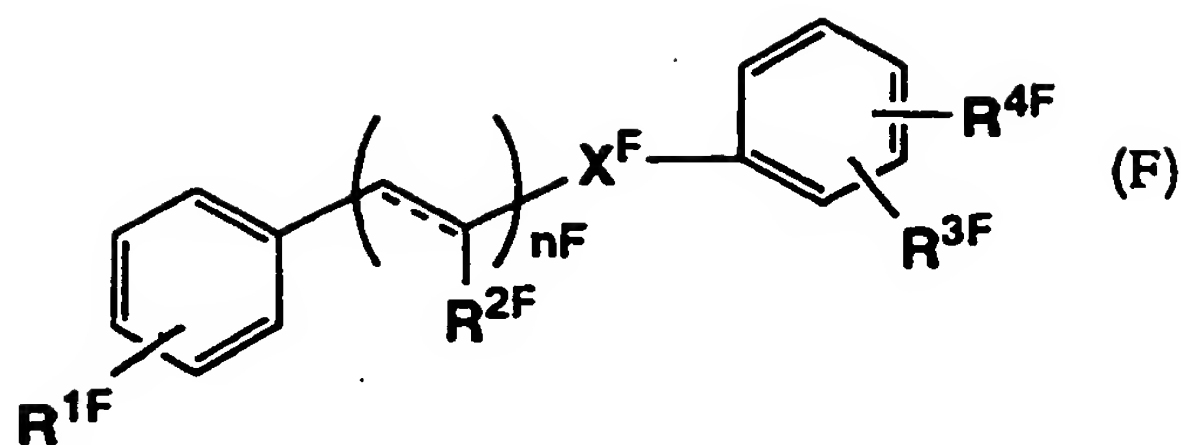
B^E は  で示される基を表わすか、

Z^E と B^E は一緒になって $C3 \sim C22$ のアルキル基を表わし、

15 R^{3E} は水素原子、ハロゲン原子、 $C1 \sim C8$ のアルキル、 $C1 \sim 8$ アルコキシを表わし、

n^E は 1～3 の整数を表わす。) で示されるフェニルアルカン (ケン) 酸、またはその非毒性塩がロイコトリエン B_4 拮抗作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)

20 また、特開昭 60-142936 号明細書では、一般式 (F)



(式中、 R^{1F} は水素原子、炭素数1～15の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルコキシ基を表わし、

5 R^{2F} は水素原子またはメチル基を表わし、

R^{3F} はカルボキシル基、カルボキシメチル基、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルコシカルボニル基、あるいは炭素数3～7の直鎖または分岐鎖のアルコシカルボニルメチル基を表わし、

10 R^{4F} は水素原子、ハロゲン原子あるいは炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わし、

X^F は $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NR^{5F}-$ (式中、 R^{5F} は炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わす。) で示される基を表わし、

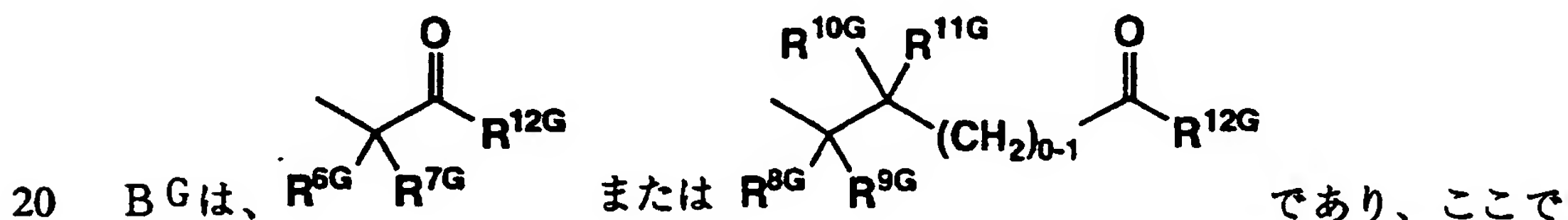
n^F は0、1または2を表わし、

15 記号 ----- は二重結合 (E、ZまたはEZ混合物) または単結合を表わす。) で示される置換フェニル誘導体、その非毒性塩またはその非毒性酸付加塩が、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、 5α -リダクターゼ阻害作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

20 また、特表平 8-504194 号明細書には、一般式 (G)



- (式中、“アリアルG”は0、1、2、3または4個のN原子を含み、置換基をもたないか、またはR^{5G}で置換された単環式芳香族6員環系であり；
- X^GはN、O、Sから選択された0、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、置換基をもたないか、またはR^{1G}、R^{2G}、R^{3G}もしくはR^{4G}で置換された
- 5 単環式または多環式の芳香族または非芳香族4～10員環系であり、
- R^{1G}、R^{2G}、R^{3G}およびR^{4G}は、水素、C₁～10アルキル、C₁～4アルコキシC₀～6アルキルから成る群から独立して選択され；
- Y^GはC₀～8アルキル、C₀～8アルキル-O-C₀～8アルキル、C₀～8アルキル-SO_{nG}-C₀～8アルキル、
- 10 (CH₂)₀₋₆-NR^{3G}-(CH₂)₀₋₆であり、
- n^Gは0～2の整数であり、
- Z^GおよびA^Gは(CH₂)_{mG}、(CH₂)_{mG}O(CH₂)_{nG}、
- (CH₂)_{mG}NR^{3G}(CH₂)_{nG}、(CH₂)_{mG}SO₂(CH₂)_{nG}、
- (CH₂)_{mG}S(CH₂)_{nG}、(CH₂)_{mG}SO(CH₂)_{nG}から独立し
- 15 て選択され、ここでm^Gおよびn^Gは0～6から独立して選択される整数であり、ただしA^Gが(CH₂)_{mG}であるとき、Z^GおよびA^Gと結合した“アリアルG”環は少なくとも1個のヘテロ原子を含まなければならない；
- R^{5G}は水素、C₁～6アルキル、C₀～6アルキルオキシC₀～6アルキル、またはハロゲンであり；



R^{6G}、R^{7G}、R^{8G}、R^{9G}、R^{10G}およびR^{11G}は、水素、C₁～8アルキルから独立して選択され、

R^{12G}はヒドロキシ、C₁～8アルキルオキシから選択される。)で示される化合物および医薬的に許容可能なその塩がフィブリンノーゲンレセプターアンタ

ゴニスト活性を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

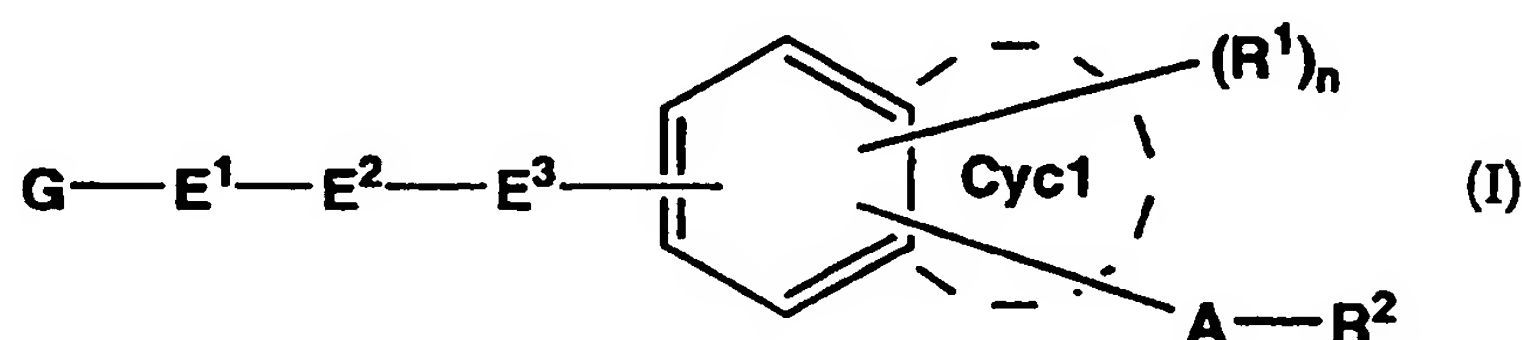
発明の開示

- 5 本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される本発明化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

- また、一般式（I）で示される化合物の一部は、前記特開昭 61-267532 号、特開平 3-261752 号、特開昭 60-142936 号および特表平 8-504194 号明細書で既に公知であり、それらの作用、すなわち、リポキシゲナーゼ阻害作用、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、5 α -リダクターゼ阻害作用、フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト活性を有していることも公知であるが、これらのことから PPAR 受容体の制御作用が予想されるものではない。

本発明は、

- 15 (1) 一般式（I）



（式中、

- 20 R¹は
- 1) C₁～8アルキル基、
 - 2) C₁～8アルコキシ基、
 - 3) ハロゲン原子、
 - 4) ニトロ基、または
 - 25 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R²は

1) -COOR³基 (基中、R³は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、または

2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

5 Aは

1) 単結合、

2) C 1～8アルキレン基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基 (基中、R⁴は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、

3) C 2～8アルケニレン基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁵-基 (基中、R⁵は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

15 4) $\text{—}\equiv\text{—}$ 基、

5) $\text{—}\equiv\text{—}$ (C 1～8アルキレン)-基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁶-基 (基中、R⁶は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

20 6) $\text{—}\equiv\text{—}$ (C 2～8アルケニレン)-基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

Gは

25 1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i)～(v) から選択される1～4個の基で置換されてもよい。)

- (i) C 1 ～ 8 アルキル基、
- (ii) C 1 ～ 8 アルコキシ基、
- (iii) ハロゲン原子、
- (iv) トリフルオロメチル基、

5 (v) ニトロ基)、

E¹は

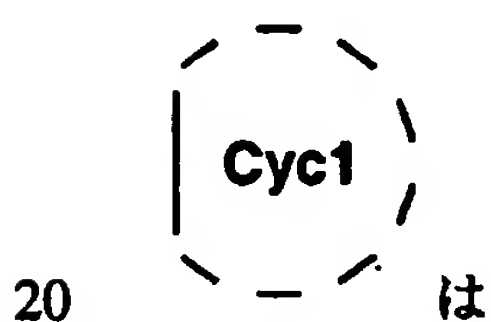
- 1) 単結合、
- 2) C 1 ～ 8 アルキレン基、
- 3) C 2 ～ 8 アルケニレン基、または
- 10 4) C 2 ～ 8 アルキニレン基を表わし、

E²は

- 1) -O-基、
- 2) -S-基、または
- 3) -NR⁸-基(基中、R⁸は水素原子、またはC 1 ～ 4 アルキル基を表わす。)
- 15 を表わし、

E³は

- 1) 単結合、または
- 2) C 1 ～ 8 アルキレン基を表わし、
- nは0または1を表わし、



- 1) 環が存在しないか、または
- 2) 飽和、一部飽和または不飽和の5～7員の炭素環を表わす。

ただし、

(1) E¹およびE³は同時に単結合を表わさないものとする。

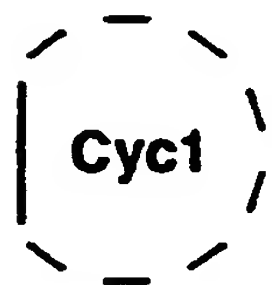
25 (2) Aが

4) $\text{—}\text{—}\text{—}$ 基、

5) $\text{—}\text{—}\text{—}$ (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O₂ - 基、- O - 基または - N R⁶ - 基 (基中、R⁶ は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

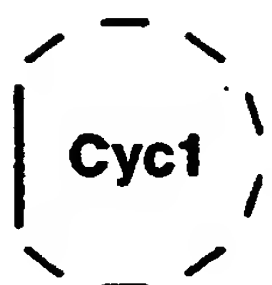
5 から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6) $\text{—}\text{—}\text{—}$ (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O₂ - 基、- O - 基または - N R⁷ - 基 (基中、R⁷ は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



10 は飽和または一部飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わし、かつ A は C y c 1 環にのみ結合するものとする。

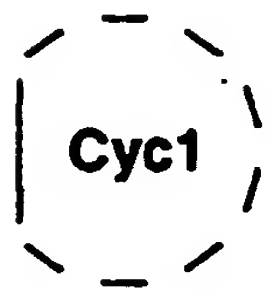
(3) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が - S - 基、- S O - 基、- S O₂ - 基、- O - 基または - N R⁴ - 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



15 が環を表わさず、かつ E³ が単結合を表わす場合、E¹ は C 3 ~ 5 アルキレン基、C 3 ~ 5 アルケニレン基、または C 3 ~ 5 アルキニレン基を表わさないものとする。

(4) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が - S - 基、- S O - 基、- S O₂ - 基、- O - 基または - N R⁴ - 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ

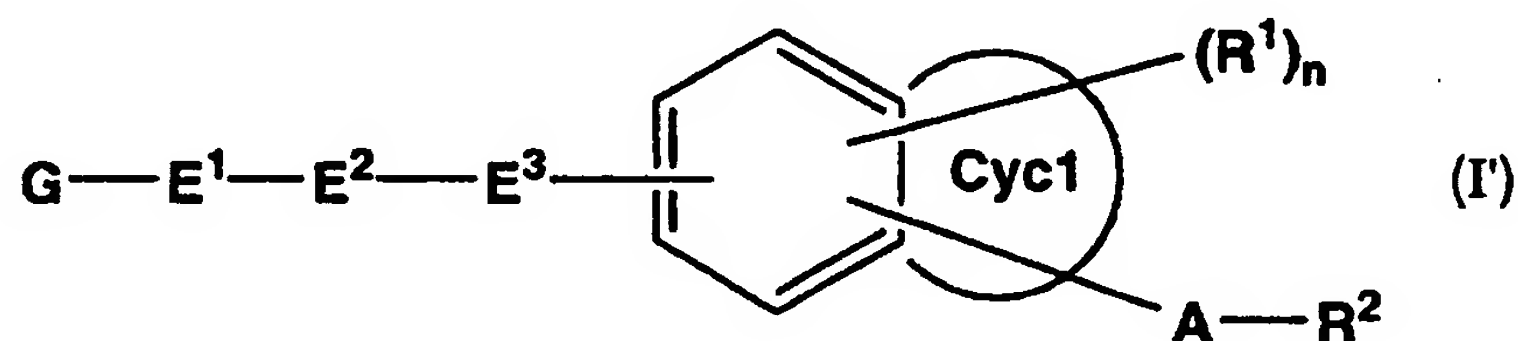
20



が環を表わさず、かつ E^1 が単結合を表わす場合、 E^3 は $C 3 \sim 5$ アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、

5 (2) 一般式 (I')



(式中、

10 R^1 は

- 1) $C 1 \sim 8$ アルキル基、
- 2) $C 1 \sim 8$ アルコキシ基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または

15 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R^2 は

- 1) $-COOR^3$ 基 (基中、 R^3 は水素原子、または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。)、または
- 2) $1H$ -テトラゾール-5-イル基を表わし、

20 A は

- 1) 単結合、
- 2) $C 1 \sim 8$ アルキレン基 (前記 $C 1 \sim 8$ アルキレン基の 1 個の炭素原子は

—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁴—基（基中、R⁴は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）

- 3) C 2～8 アルケニレン基（前記C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁵—基（基中、R⁵は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

4) $\text{—}\equiv\text{—}$ 基、

- 5) $\text{—}\equiv\text{—}$ (C 1～8 アルキレン) —基（前記C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁶—基（基中、R⁶は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）

- 6) $\text{—}\equiv\text{—}$ (C 2～8 アルケニレン) —基（前記C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁷—基（基中、R⁷は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

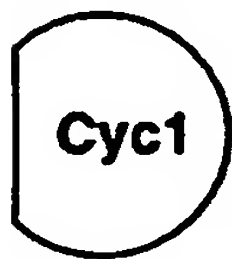
Gは

- 1) 炭素環基、または
2) ヘテロ環基を表わし（前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (v) から選択される 1～4 個の基で置換されてもよい。

- (i) C 1～8 アルキル基、
(ii) C 1～8 アルコキシ基、
(iii) ハロゲン原子、
(iv) トリフルオロメチル基、
(v) ニトロ基)、

E¹は

- 1) 単結合、
 - 2) C 1 ~ 8 アルキレン基、
 - 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または
 - 4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、
5. E²は
- 1) -O-基、
 - 2) -S-基、または
 - 3) -NR⁸-基 (基中、R⁸は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、
- 10 E³は
- 1) 単結合、または
 - 2) C 1 ~ 8 アルキレン基を表わし、
- nは0または1を表わし、



は飽和、一部飽和または不飽和の5 ~ 7 員の炭素環を表わす。

- 15 ただし、
- (1) E¹およびE³は同時に単結合を表わさないものとし、
 - (2) Aが
 - 4) = — 基、
 - 5) = — (C 1 ~ 8 アルキレン) -基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の1個
- 20 の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または
- NR⁶-基 (基中、R⁶は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、または
- 6) = — (C 2 ~ 8 アルケニレン) -基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の
 - 1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または
- 25 -NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わす場合、AはCyclic 1環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物、および

- 5 (3) 一般式 (I) で示される化合物の製造方法に関する。

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアル
10 キニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものが含まれる。分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体 (光学異性体) も含まれる。

15 一般式 (I) および (I') 中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸によって表わされるC₁～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC₁～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、
20 ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC₁～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロ
ポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチ
25 ルオキシ基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、A、E¹、E³によって表わされるC₁～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペン
タメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれ

らの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、A、E¹によって表わされるC 2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

- 5 一般式 (I) および (I') 中、E¹によって表わされるC 2～8アルキニレン基とは、エニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

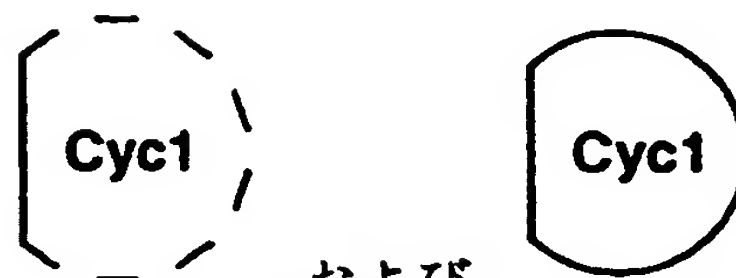
- 10 一般式 (I) および (I') 中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

- 一般式 (I) および (I') 中、Gによって表わされる炭素環基とは、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン (ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビシクロペンタン、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタン ([2. 2. 1] ビシクロヘプタン)、ビシクロオクタン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。
- 15
20

- 一般式 (I) および (I') 中、Gによって表わされるヘテロ環基とは、1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、
- 25

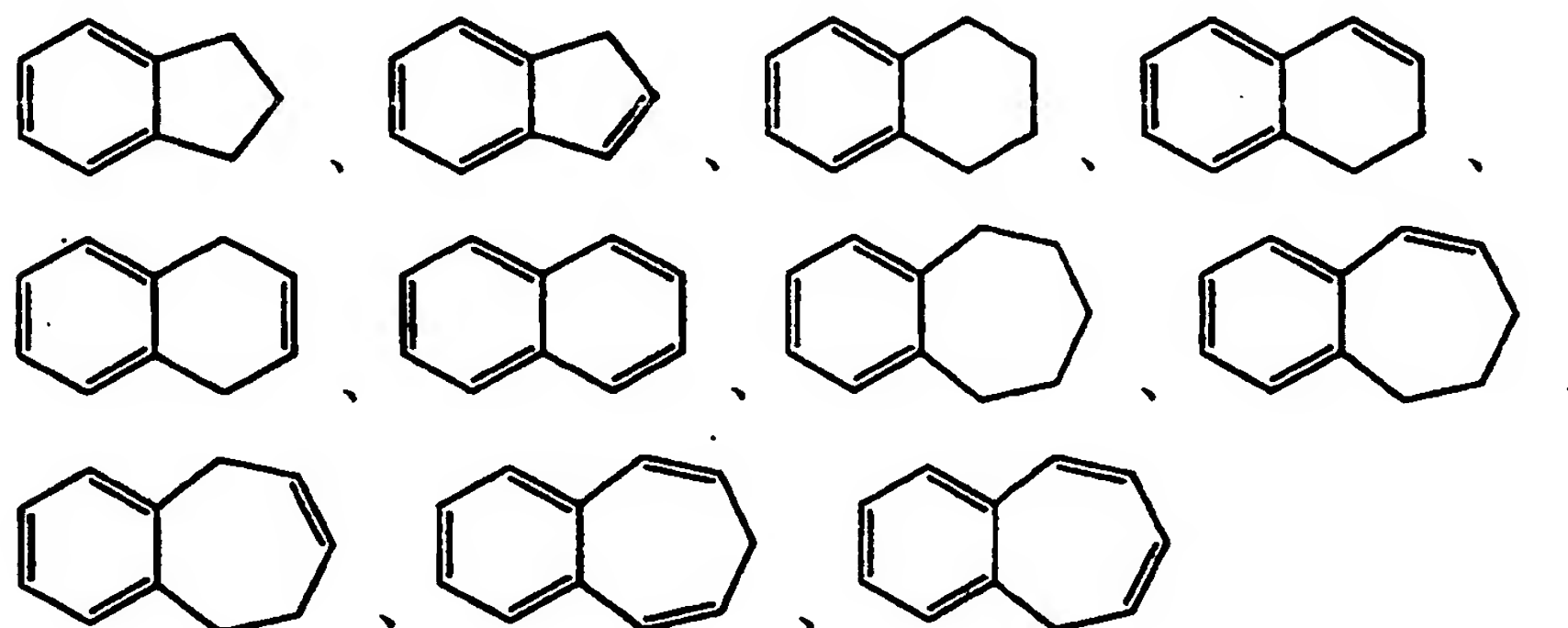
- ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラ
ン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジ
ヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒド
ロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒド
5 ロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、
テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、
モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダ
ゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、
ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペ
10 ルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペル
ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペル
ヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペ
ルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペル
ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒド
15 ロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、
ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイ
ミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ
オキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、
ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジア
20 ゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン
(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、
イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼ
ピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアア
ゼピン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベン
25 ゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、イ
ンダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサ
リン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベ
ンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、チアゾリジノン、チアゾリジ

ンジオン、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

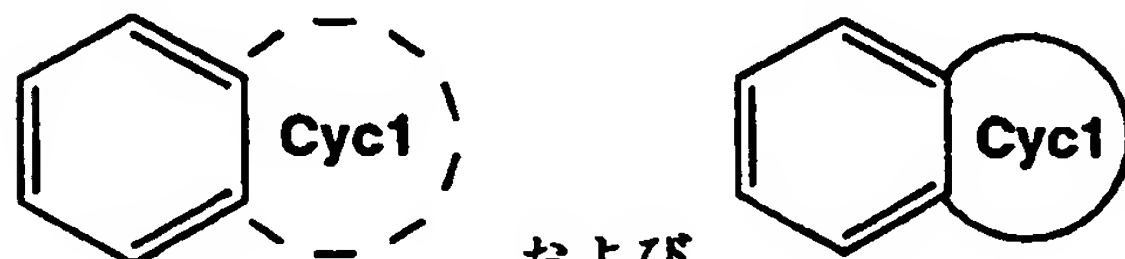


一般式 (I) および (I') 中、
 および
 によって表わされる飽和、一部飽和または不飽和の 5～7 員の炭素環とは、ベンゼン環と縮合した以下に示す環を意味する。

5



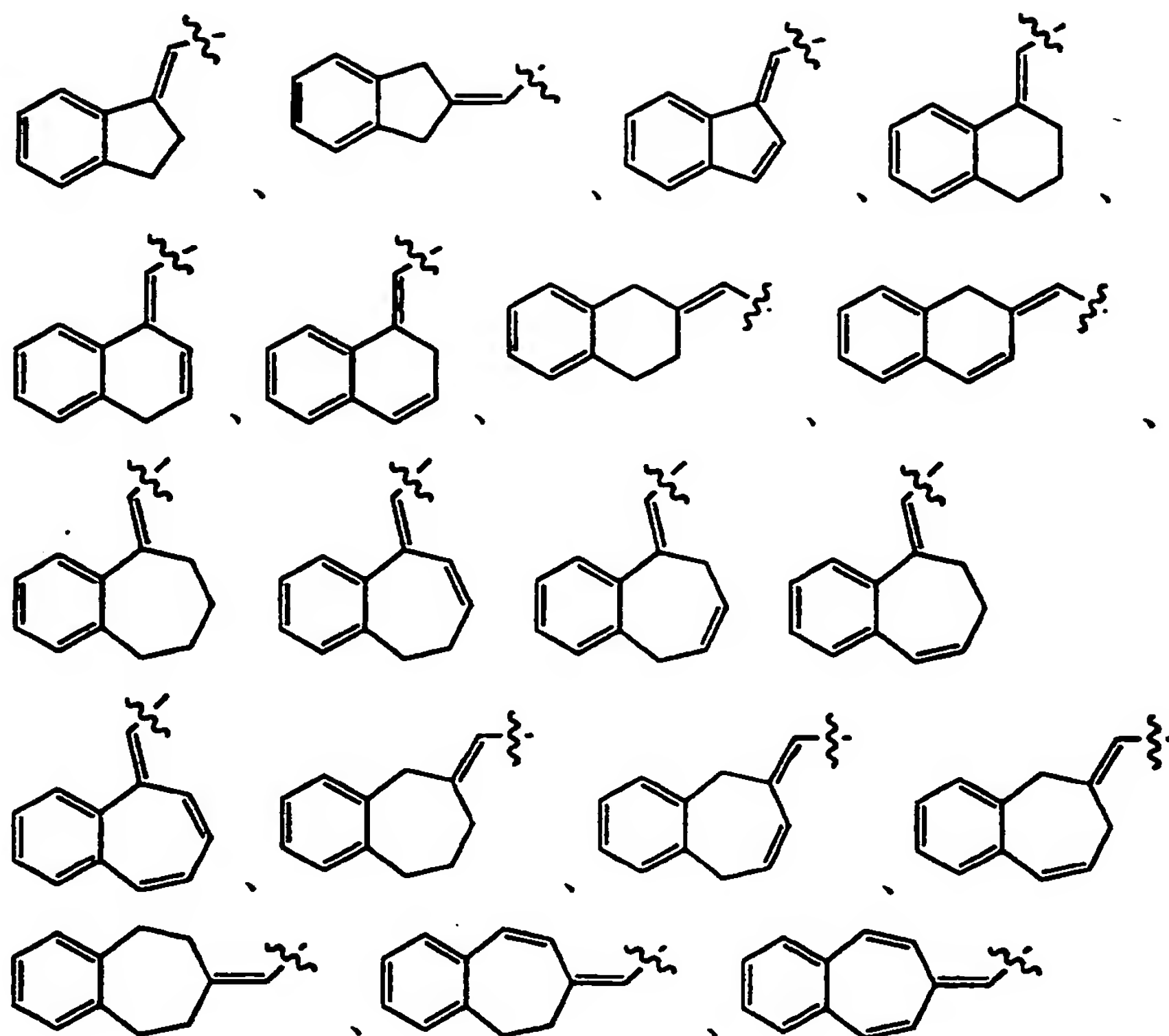
A が $\text{—}=\text{—}$ 基、 $\text{—}=\text{—}$ (C 1～8 アルキレン) 一基、
 または $\text{—}=\text{—}$ (C 2～8 アルケニレン) 一基を表わす時、A は



10

および

に、以下に示すように結合する。



- 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aとして好ましいのはC 3～7アル
 キレン基（前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は－S－基、－SO－
 5 基、－SO₂－基、－O－基または－NR⁴－基から選択される基によって置き
 換えられてもよい。）、C 3～7アルケニレン基（前記C 3～7アルケニレン
 の1個の炭素原子は－S－基、－SO－基、－SO₂－基、－O－基または
 －NR⁵－基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または
 ≡—(C 1～8アルキレン)－基（前記C 1～8アルキレン基の1個の炭
 10 素原子は－S－基、－SO－基、－SO₂－基、－O－基または－NR⁷－基か
 ら選択される基によって置き換えられてもよい。）であり、より好ましくは、
 1個の炭素原子が－S－基、－SO－基、－SO₂－基、－O－基または
 －NR⁴－基によって置き換えられたC 3～7アルキレン基、または
 ≡—(C 1～5アルキレン)－基（前記C 1～5アルキレン基の1個の炭

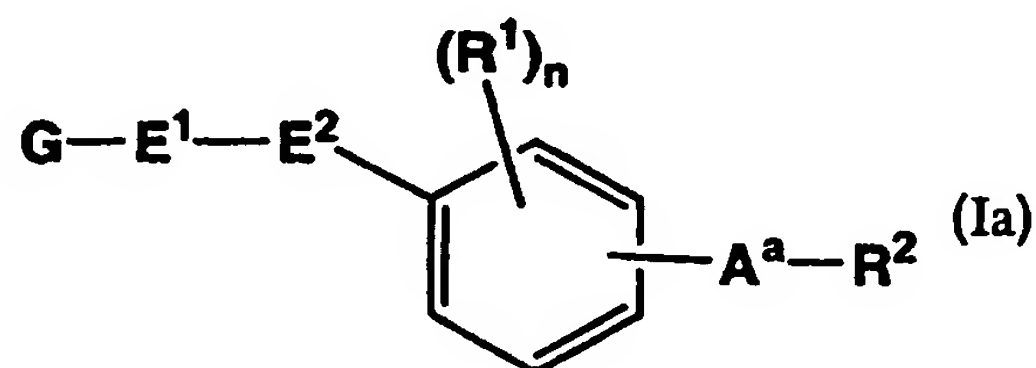
素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁷—基によって置き換えられている。)である。

一般式(I)で示される化合物のうち、R²として好ましいのは—COOR³基である。

- 5 一般式(I)で示される化合物のうち、E¹として好ましいのはC1～8アルキレン基またはC2～8アルケニレン基であり、より好ましくはC1～8アルキレン基である。

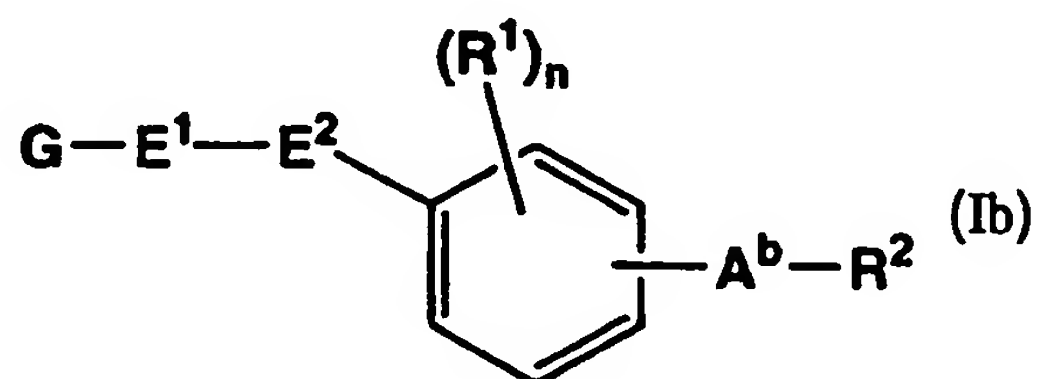
一般式(I)で示される化合物のうち、E²として好ましいのは—O—基または—S—基であり、より好ましいのは—O—基である。

- 10 一般式(I)で示される化合物のうち、E³として好ましいのは単結合である。
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(Ia)



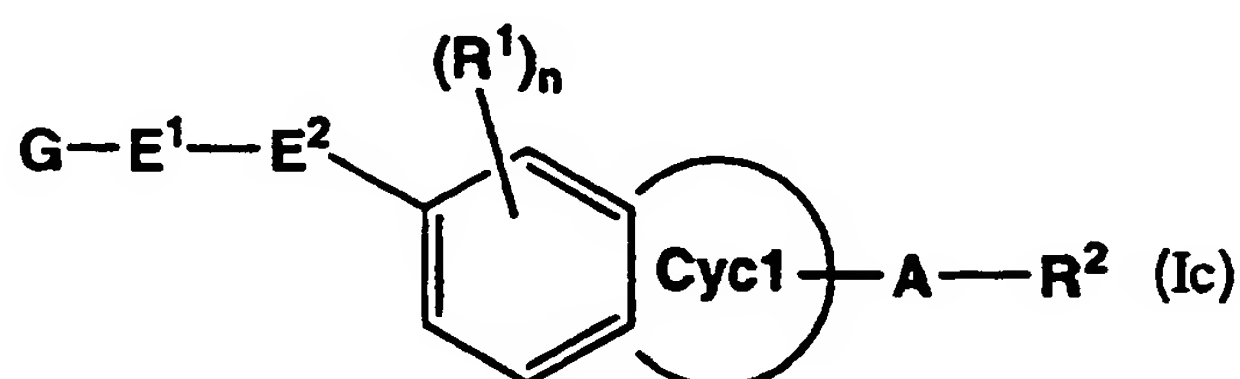
15

(式中、A^aはC3～7アルキレン基またはC3～7アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式(Ib)



20

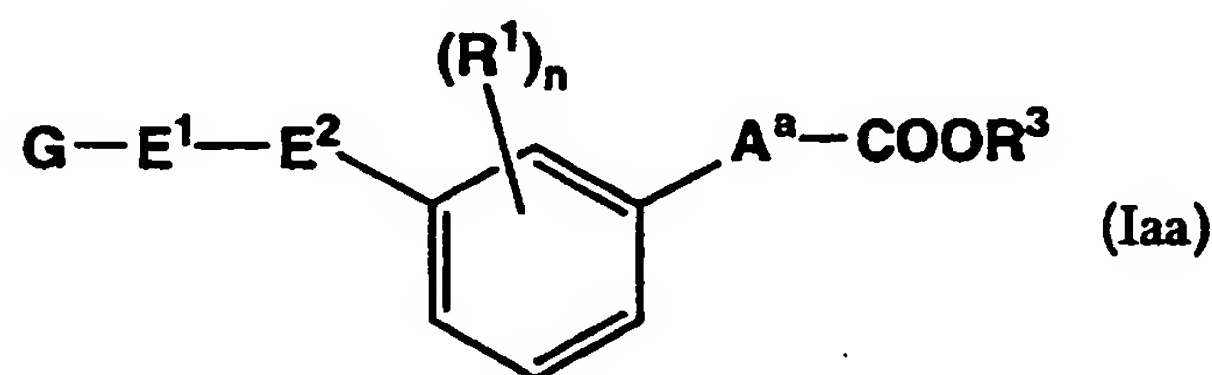
(式中、 A^b はC 3～7アルキレン基(前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁴—基から選択される基によって置き換えられている。)、またはC 3～7アルケニレン基(前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁴—基から選択される基によって置き換えられている。))を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
 一般式(I c)



10

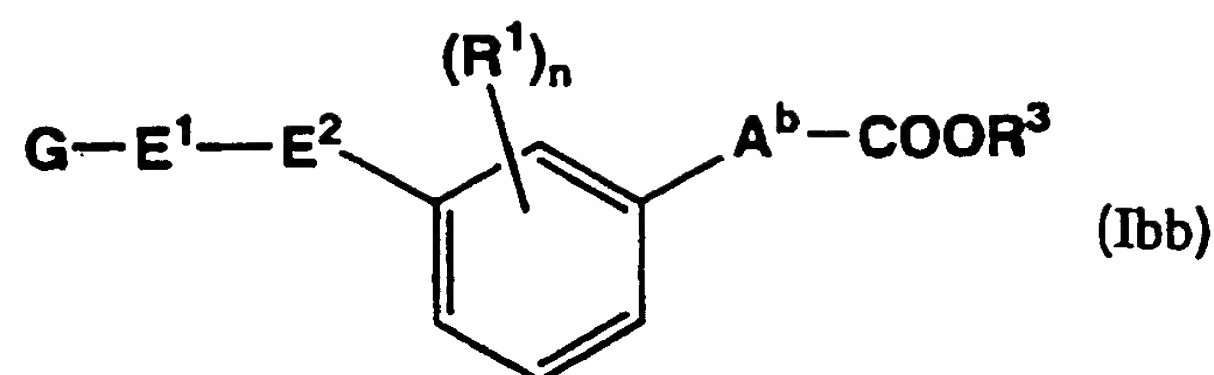
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

より、好ましい化合物として、一般式(I a a)



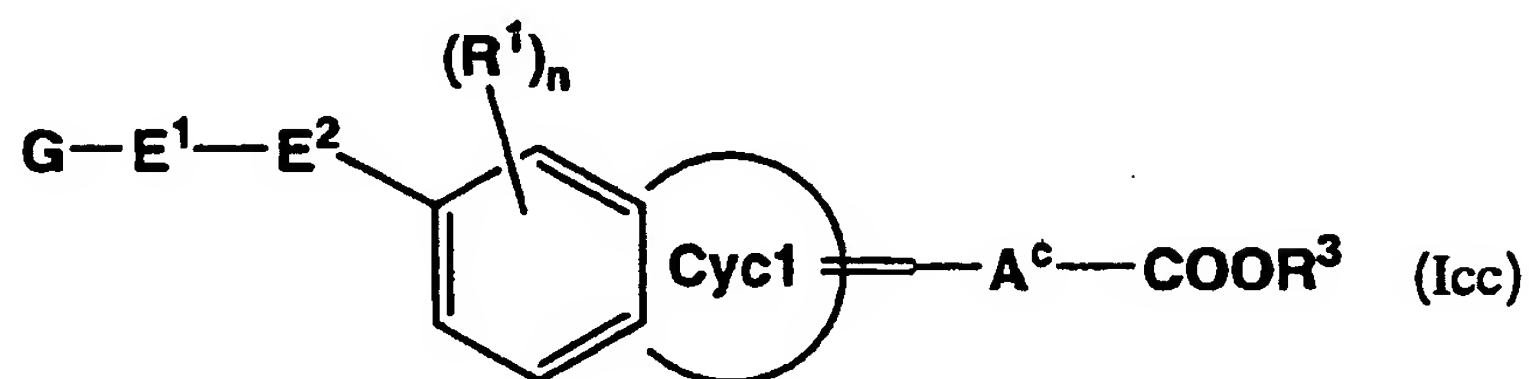
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
 一般式(I b b)



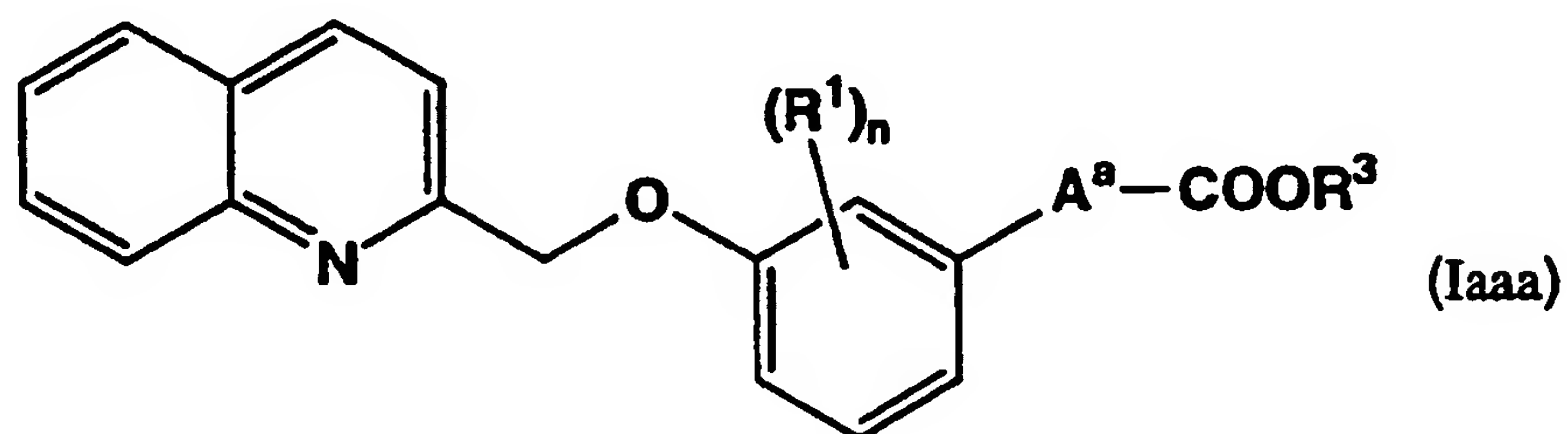
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I c c)

5



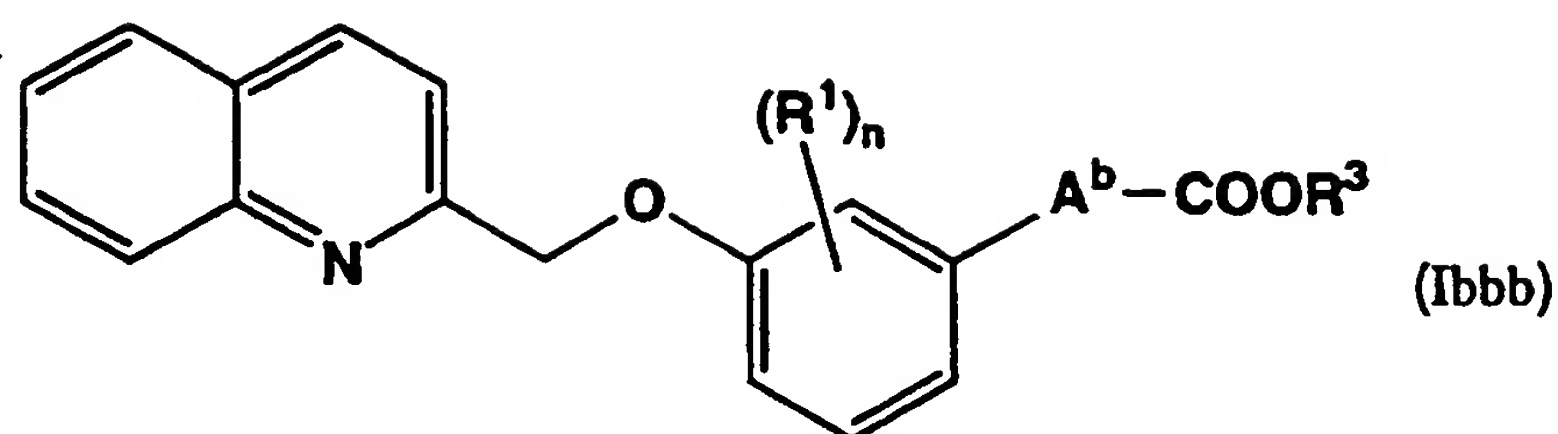
(式中、AᶜはC 1～5アルキレン基(前記C 1～5アルキレン基の1個の炭素
原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁶-基から
10 選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、その他の記号は前
記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸
付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

さらに好ましい化合物として、一般式 (I a a a)



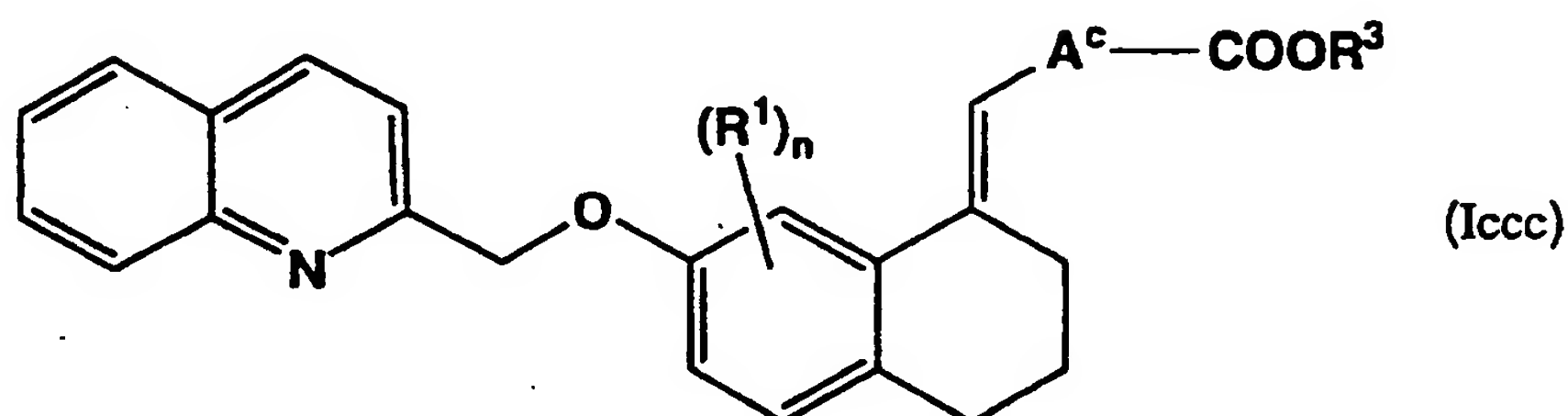
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I b b b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

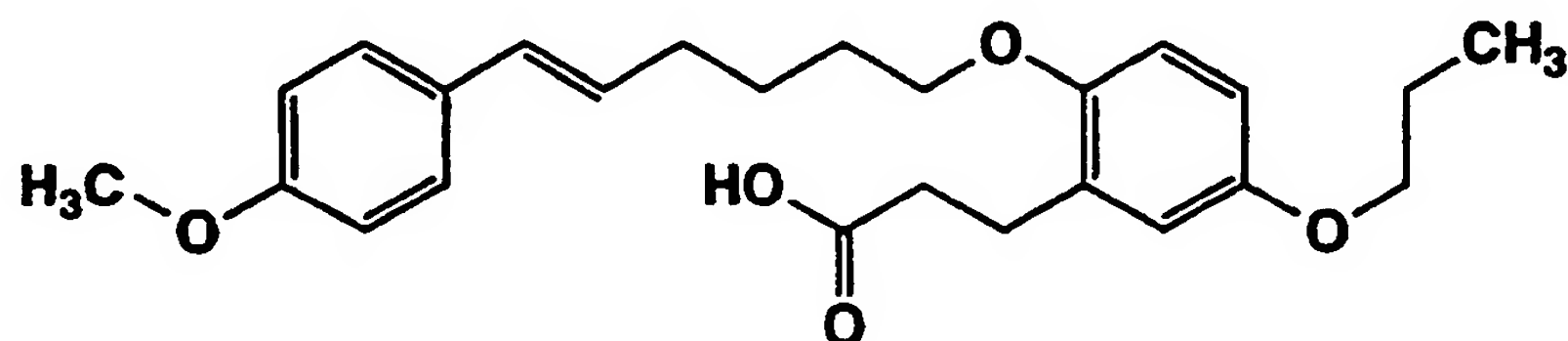
5 一般式 (I c c c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それ
10 らの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

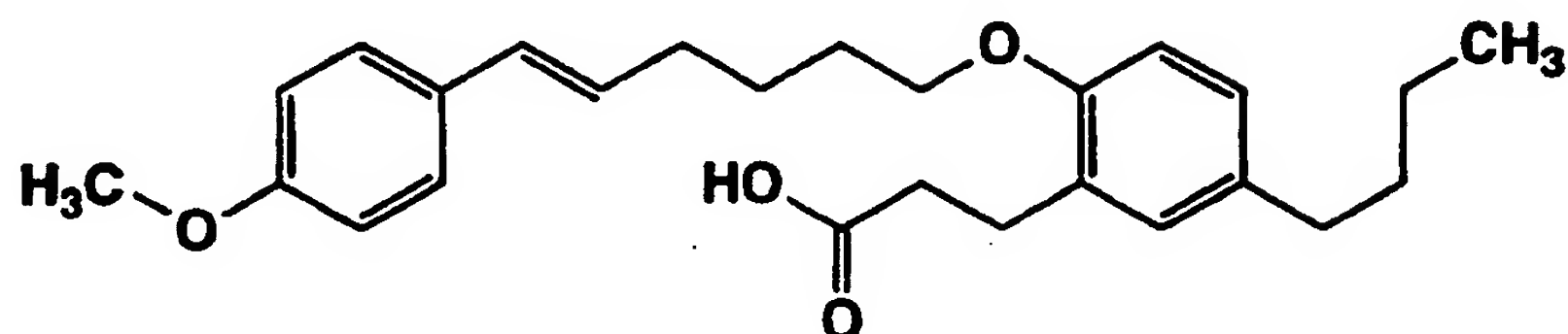
具体的な化合物としては、以下に示した1～10の化合物、表1～表13の
化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、および
後記実施例に記載した化合物が挙げられる。

化合物1：3- (1- ((5E) -6- (4-メトキシフェニル) ヘキサ-5
15 -エニル) オキシ-4-プロポキシベンゼン-2-イル) プロピオン酸 (特開
平 3-261752 号明細書、実施例 21 記載化合物)



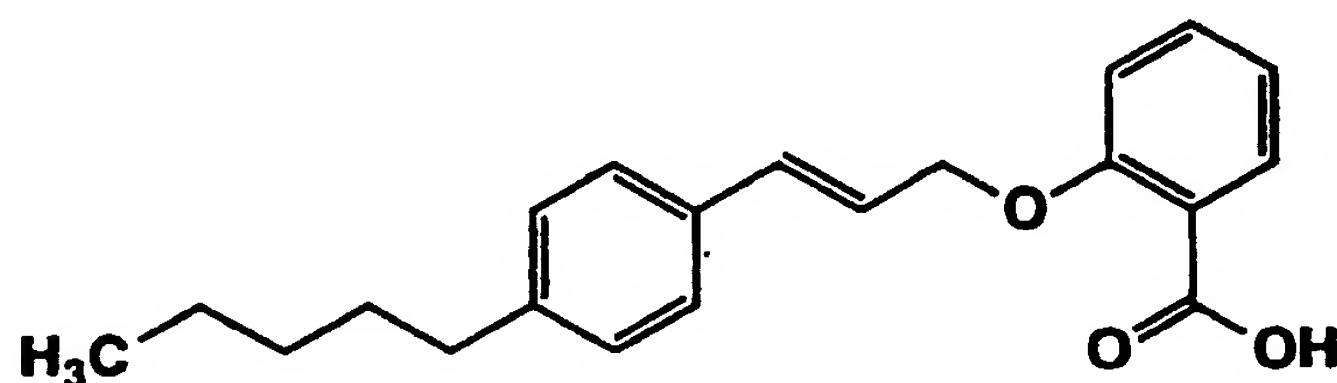
化合物 2 : 3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサ - 5 - エニル) オキシ - 4 - プチルベンゼン - 2 - イル) プロピオン酸 (特開平 3-261752 号明細書、実施例 2 6 記載化合物)

5



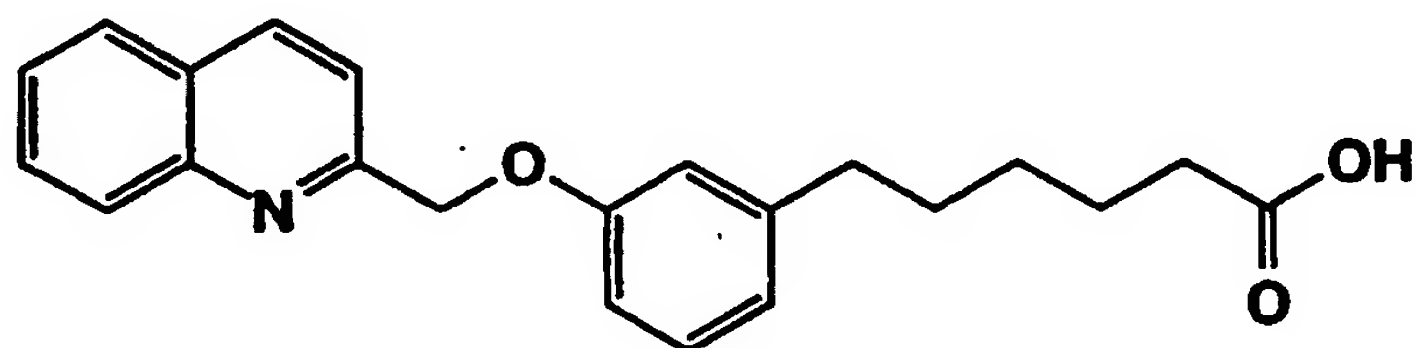
化合物 3 : 2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸 (特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物)

10



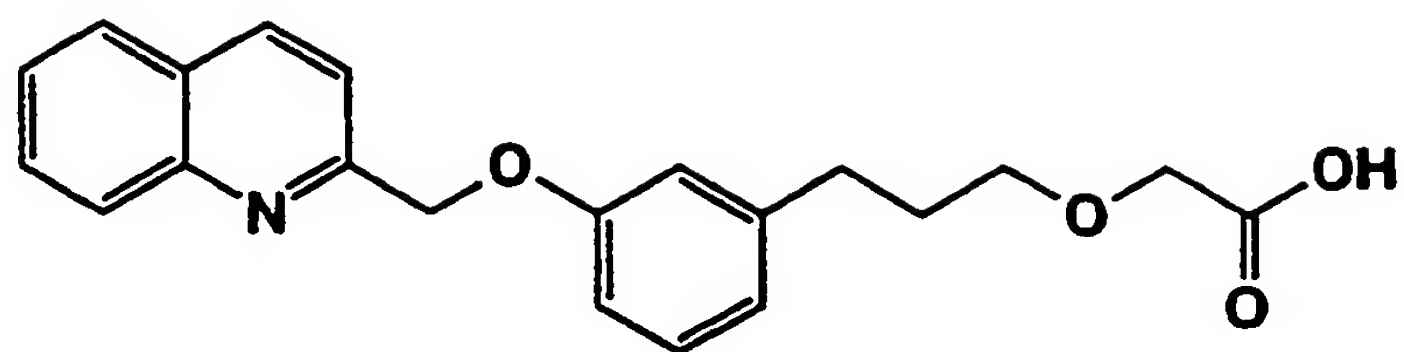
化合物 4 : 6 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 (後記実施例 3 において製造された化合物)

15



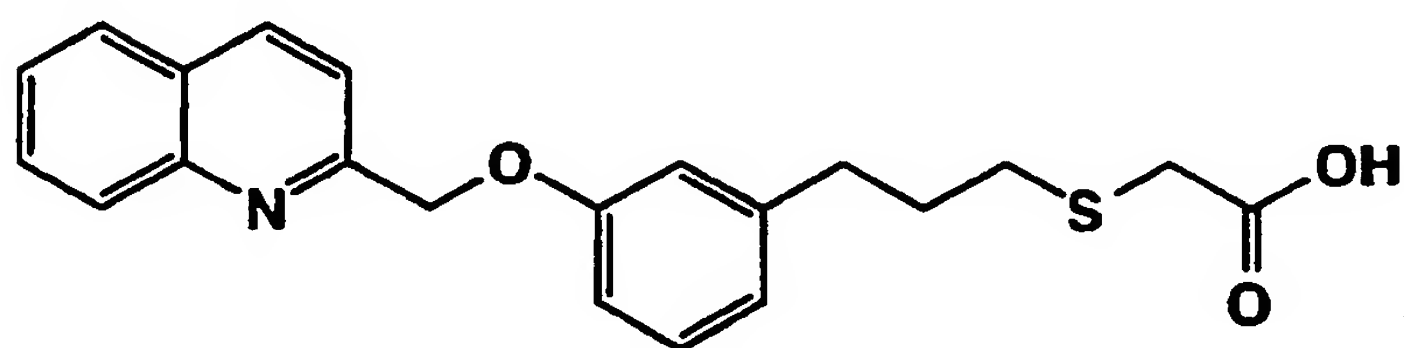
化合物 5 : 2 - (3 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロポキシ) 酢酸 (後記実施例 3 (1 7) において製造された化合物)

20

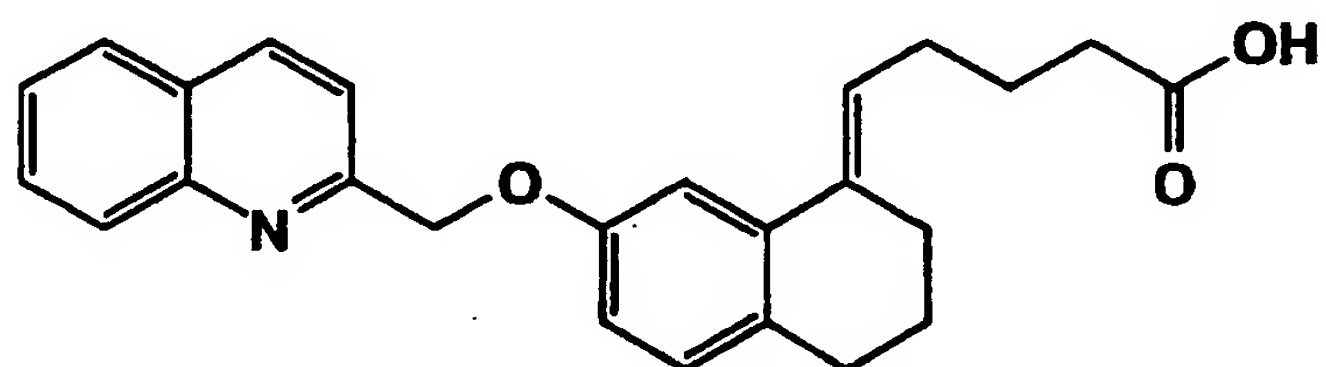


化合物 6 : 2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロ
ピルチオ) 酢酸 (後記実施例 3 (2 3) において製造された化合物)

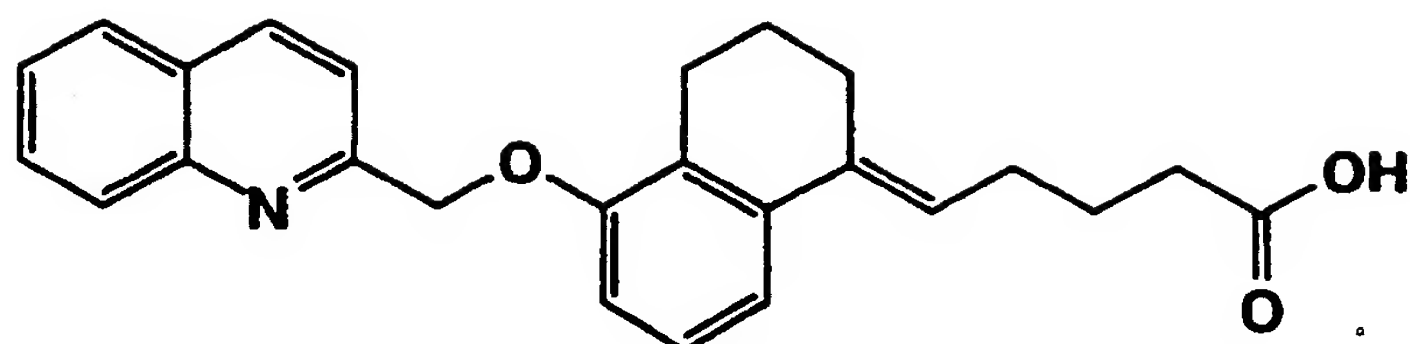
5



化合物 7 : (5 E) - 5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1 , 2 ,
3 , 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸 (後記実施例 1 4 にお
10 いて製造された化合物)

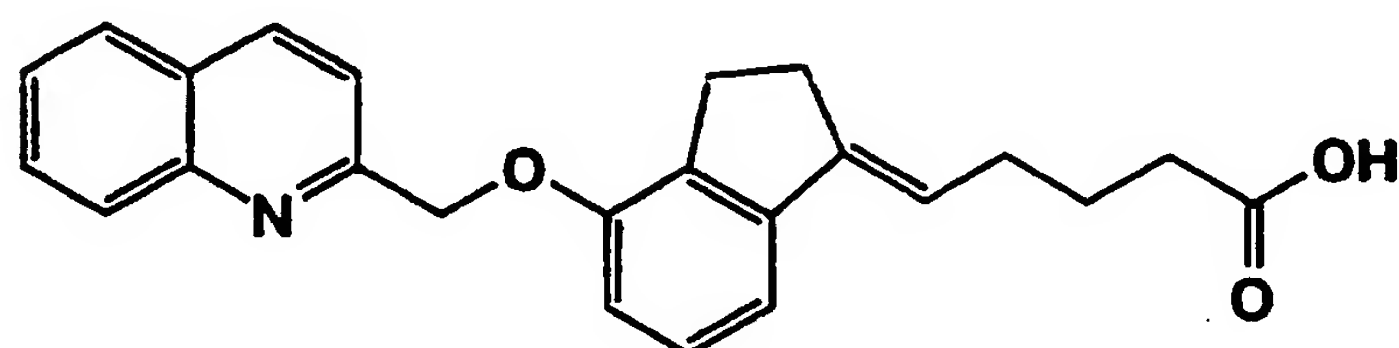


化合物 8 : (5 E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1 , 2 ,
15 3 , 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸 (後記実施例 1 4 (1)
において製造された化合物)

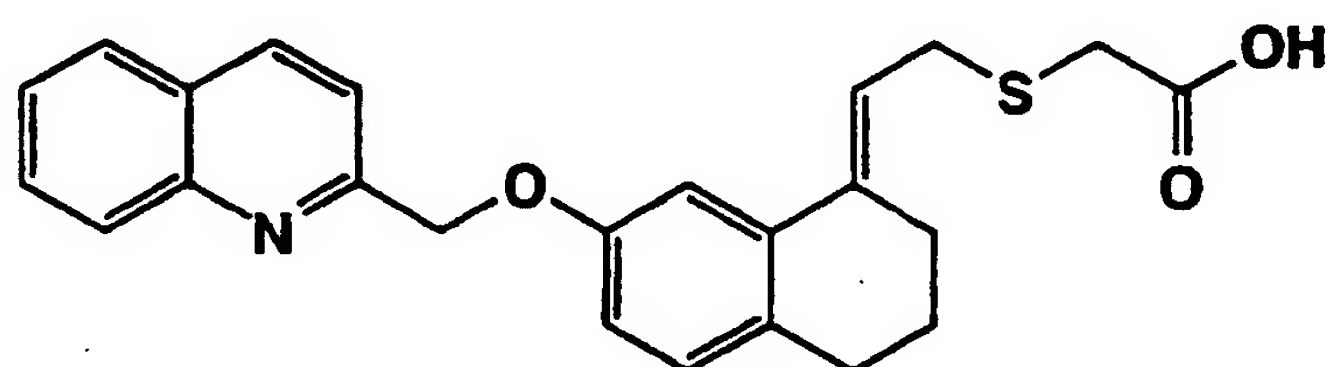


化合物 9：(5 E) - 5 - (4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) 1 - インデリデン) ペンタン酸 (後記実施例 14 (2) において製造された化合物)

5

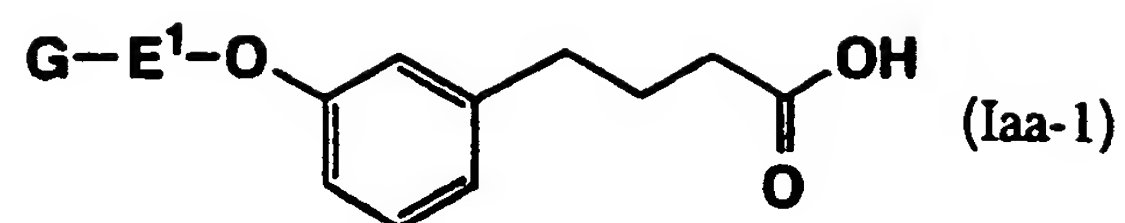


化合物 10：2 - ((2 E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸 (後記
10 実施例 20 (3) において製造された化合物)



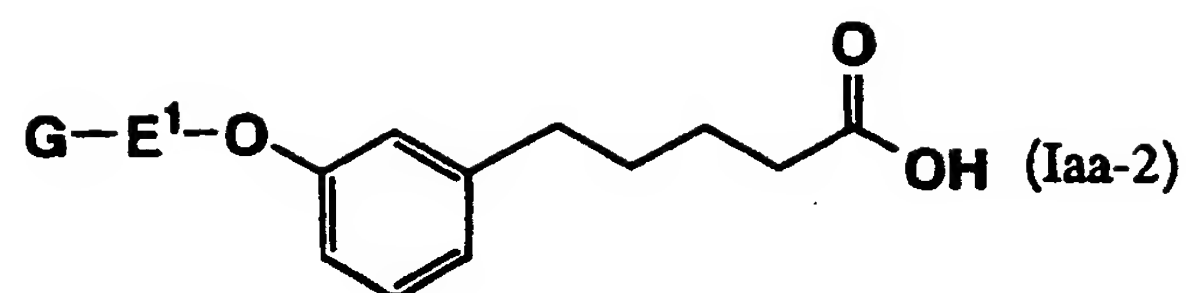
以下の表 1 ~ 表 13 中、Me はメチル基、i - Bu は i - ブチル基、n - Bu
15 は n - ブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 2



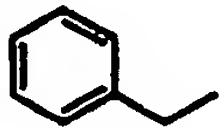
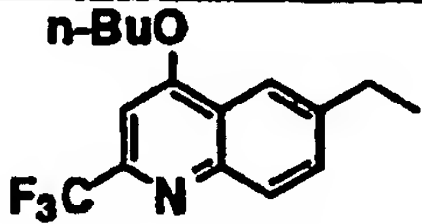
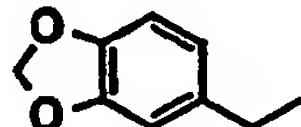
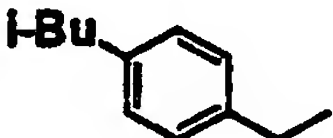
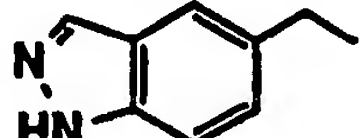
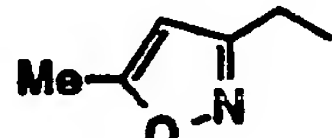
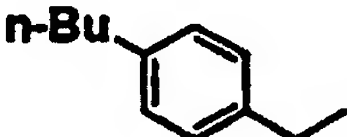
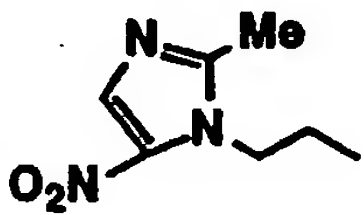
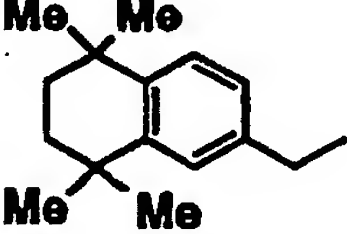
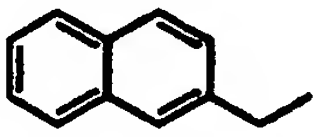
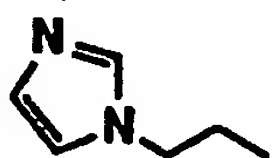
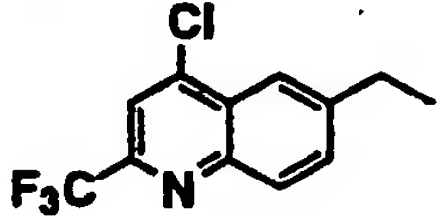
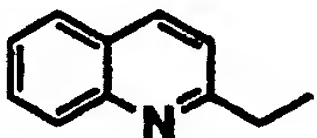
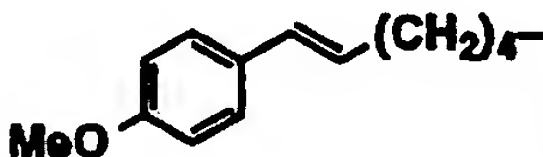
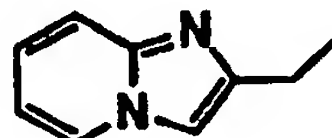
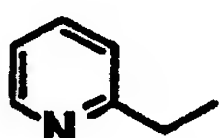
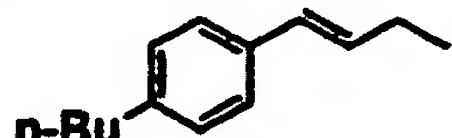
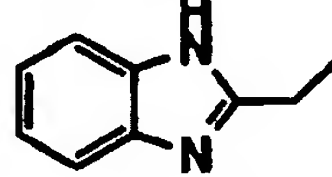
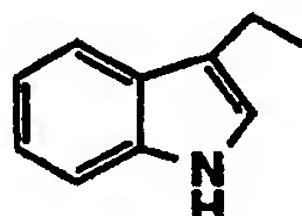
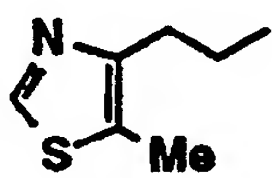
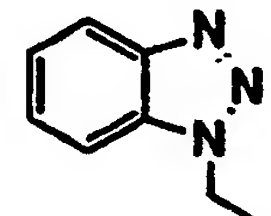
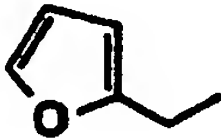
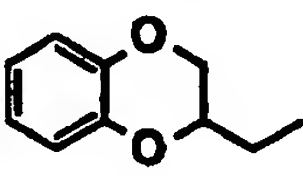
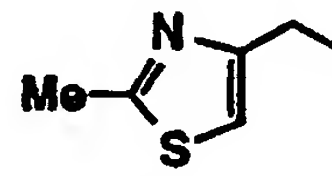
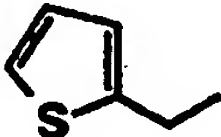

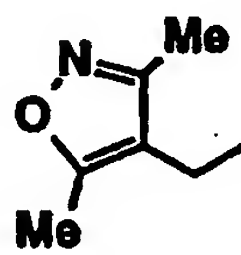
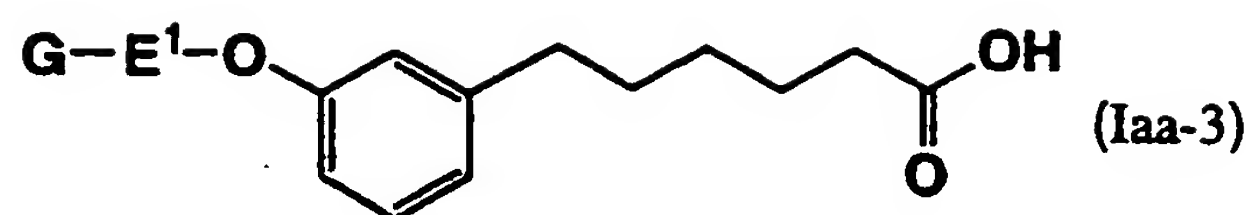
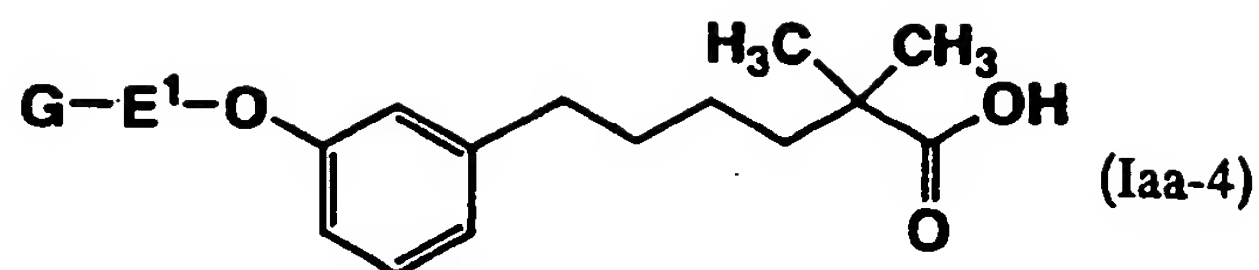
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 3



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 4



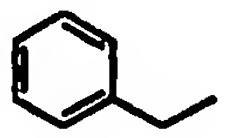
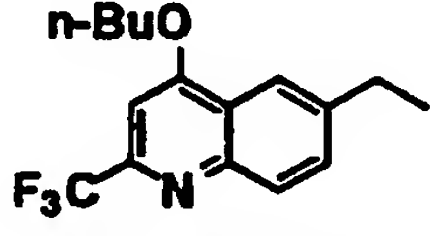
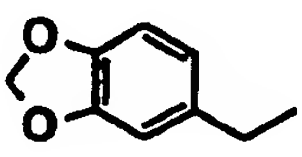
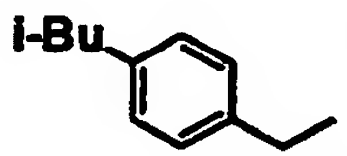
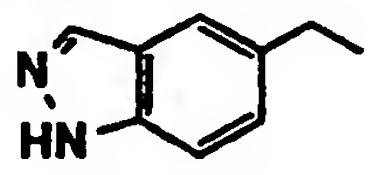
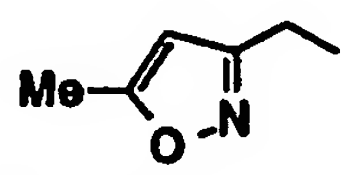
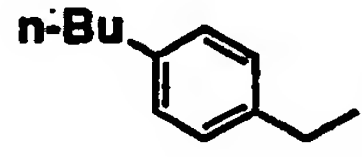
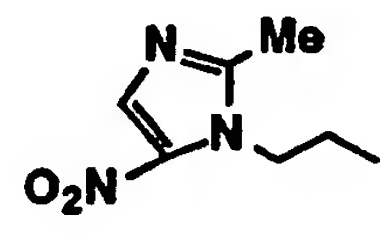
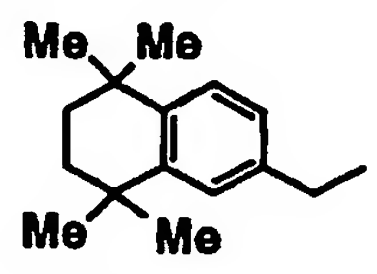
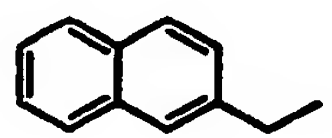
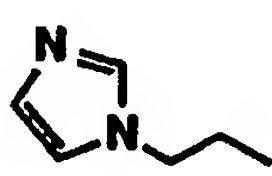
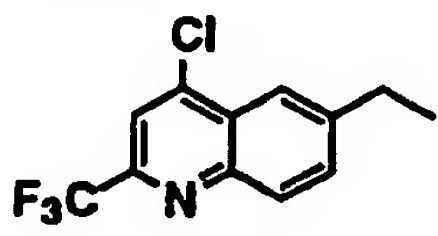
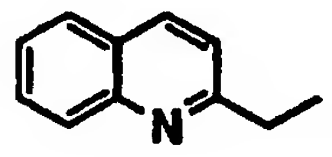
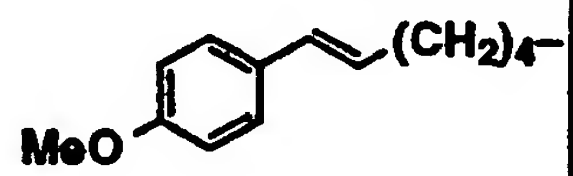
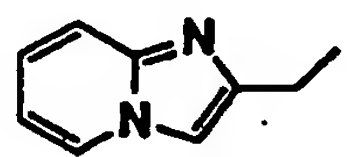
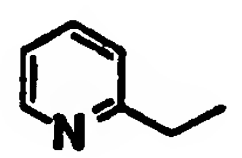
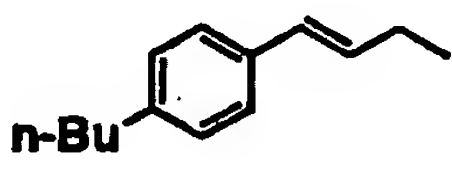
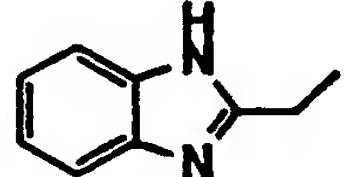
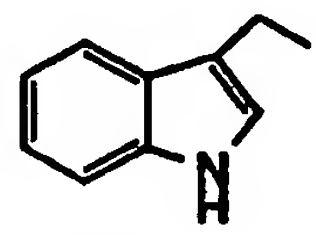
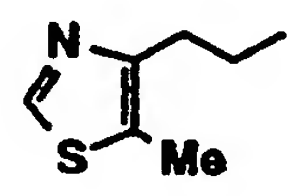
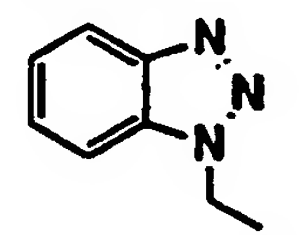
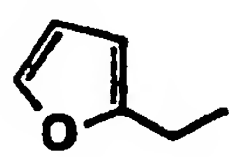
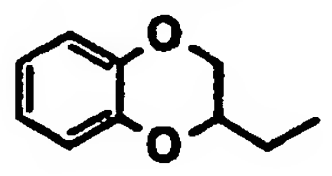
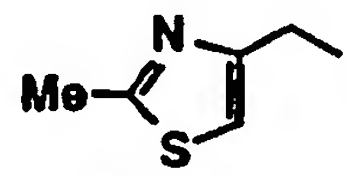
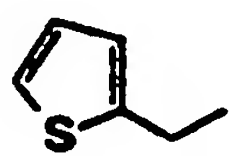

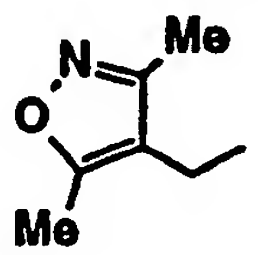
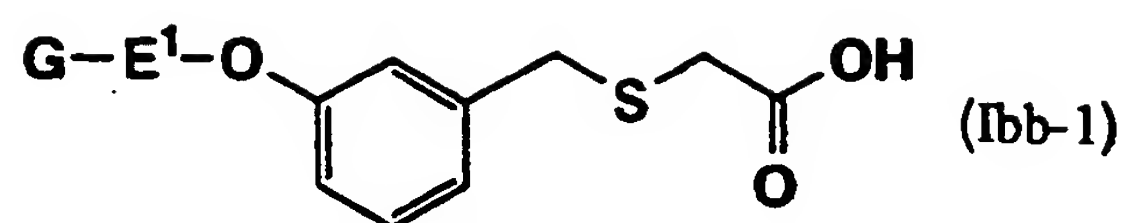
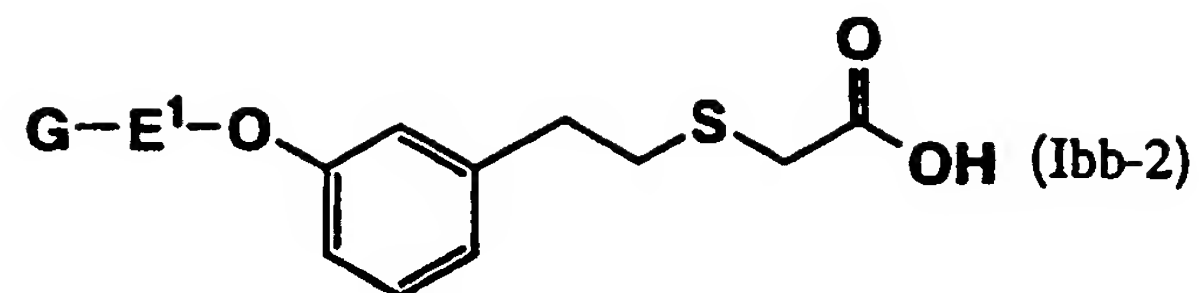
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 5



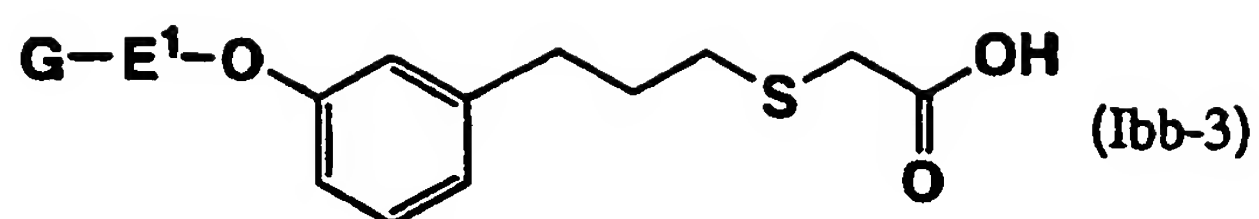
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 6



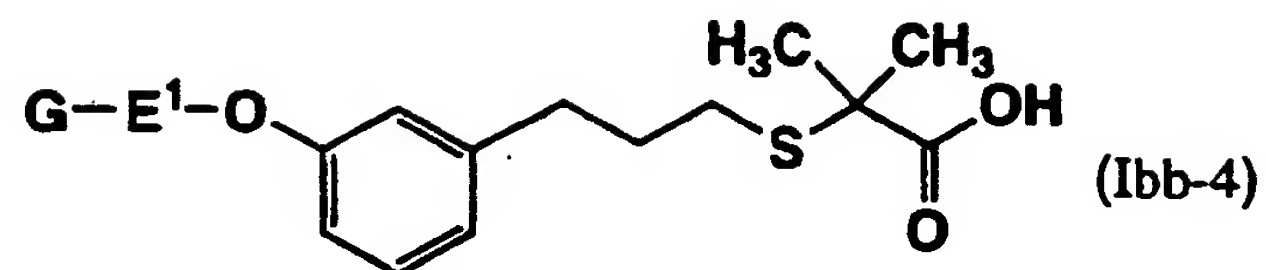
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 7



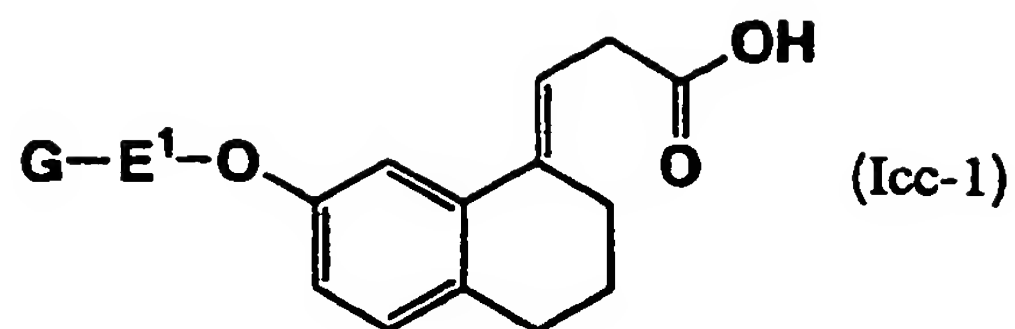
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 8



No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 9



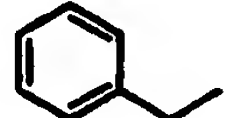
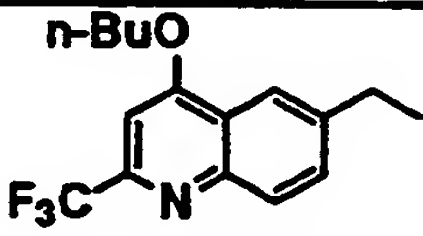
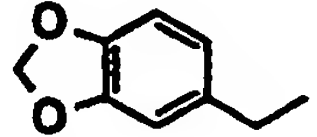
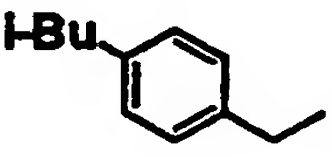
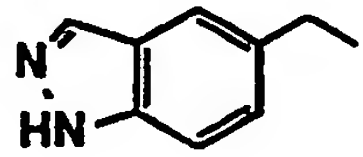
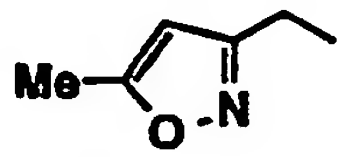
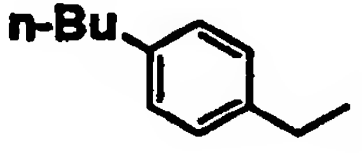
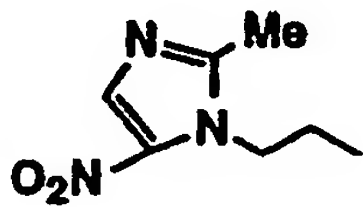
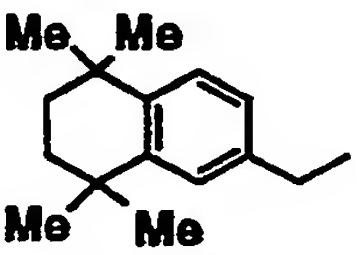
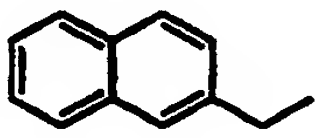
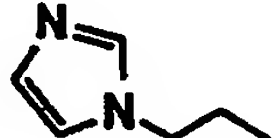
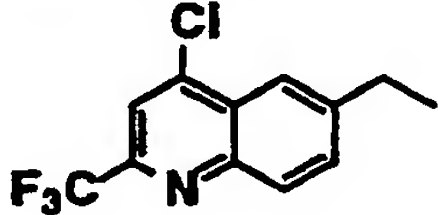
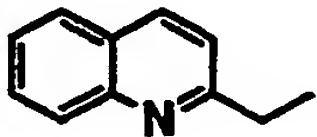
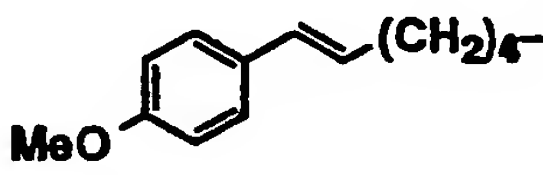
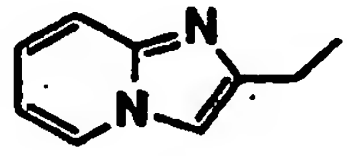
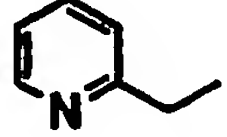
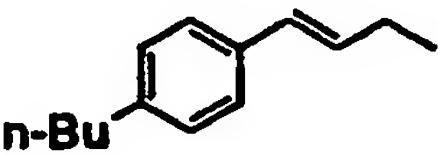
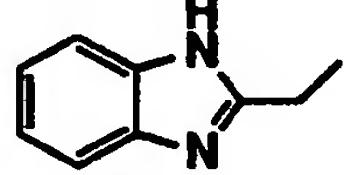
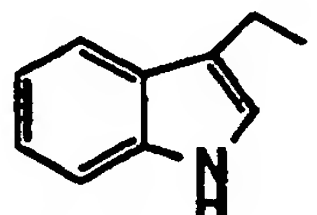
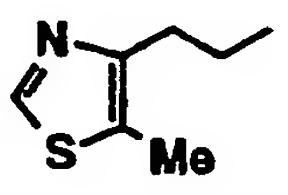
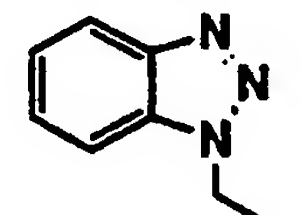
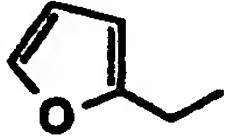
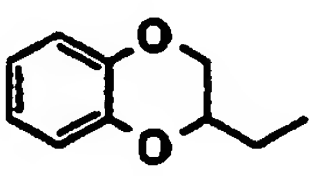
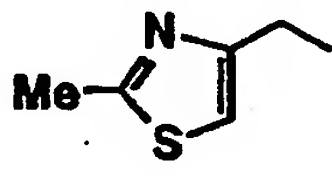
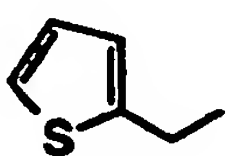

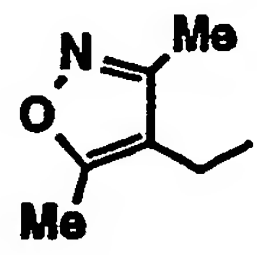
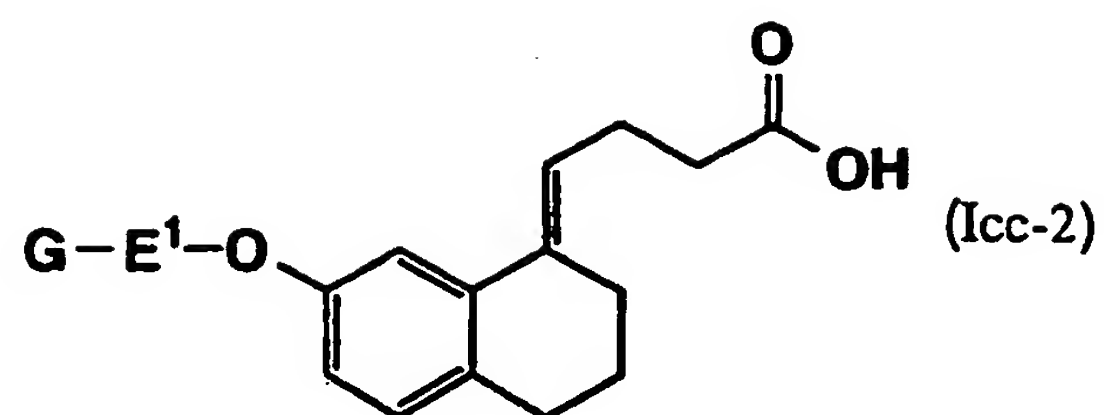
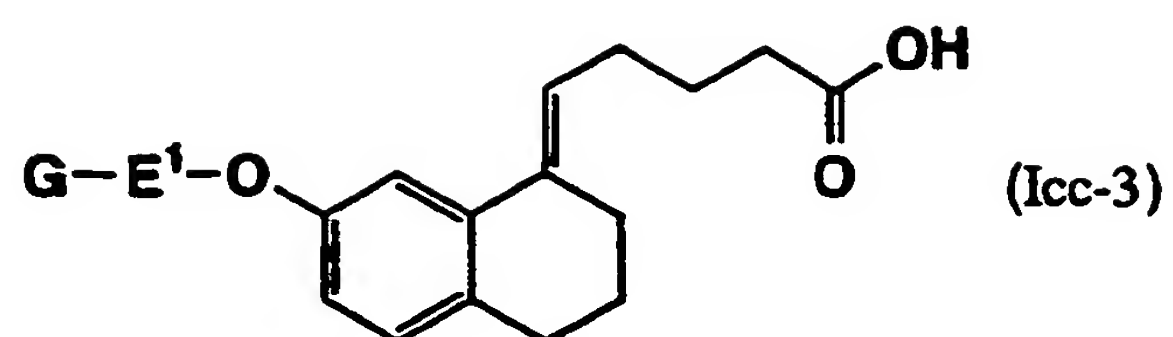
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 10



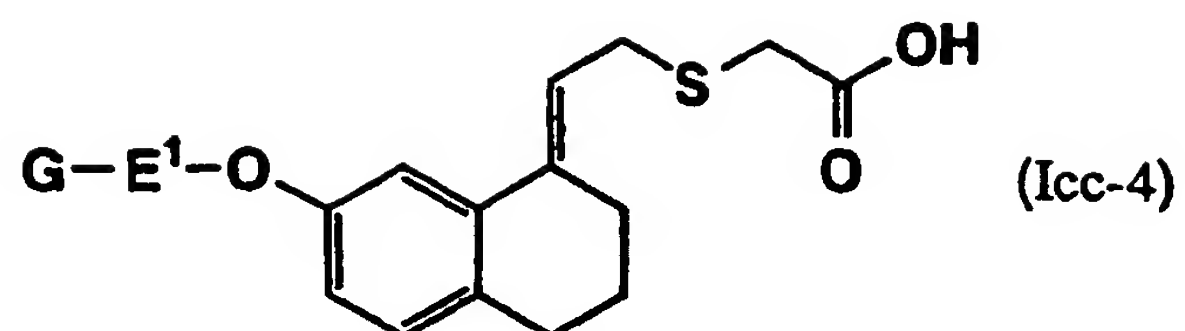
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 1 1



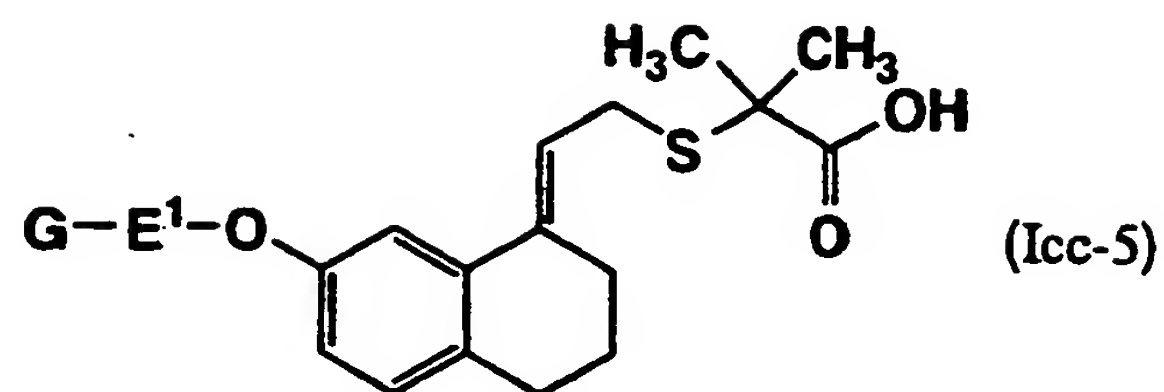
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 1 2



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

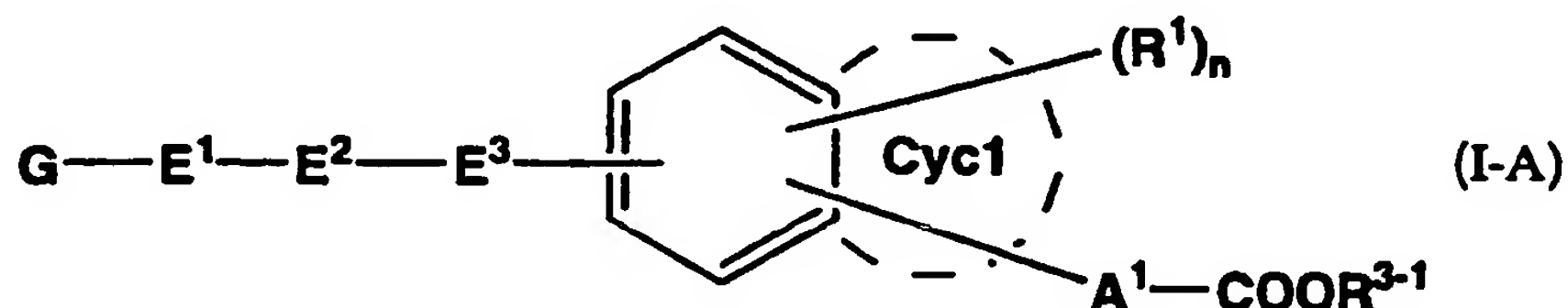
表 1 3



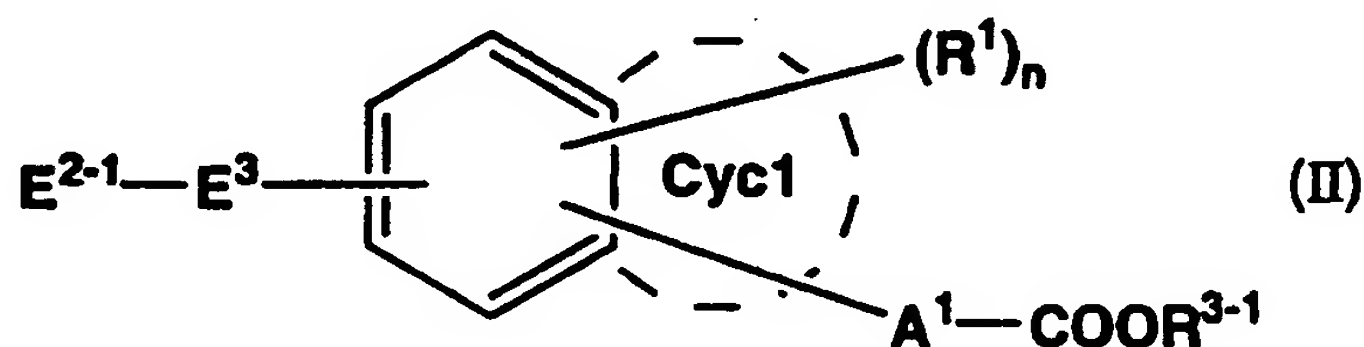
No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

[本発明化合物の製造方法]

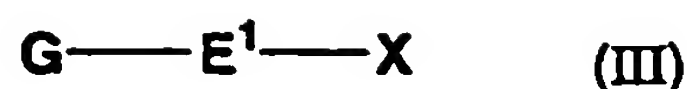
- (a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^2 基が $-COOR^{3-1}$ 基 (基中、 R^{3-1} は C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、A が単結合、C 1 ~ 8 アルキレン基、または C 2 ~ 8 アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)



- (式中、 R^{3-1} は C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 A^1 は単結合、C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^4-$ 基から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または C 2 ~ 8 アルケニレン基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^5-$ 基から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

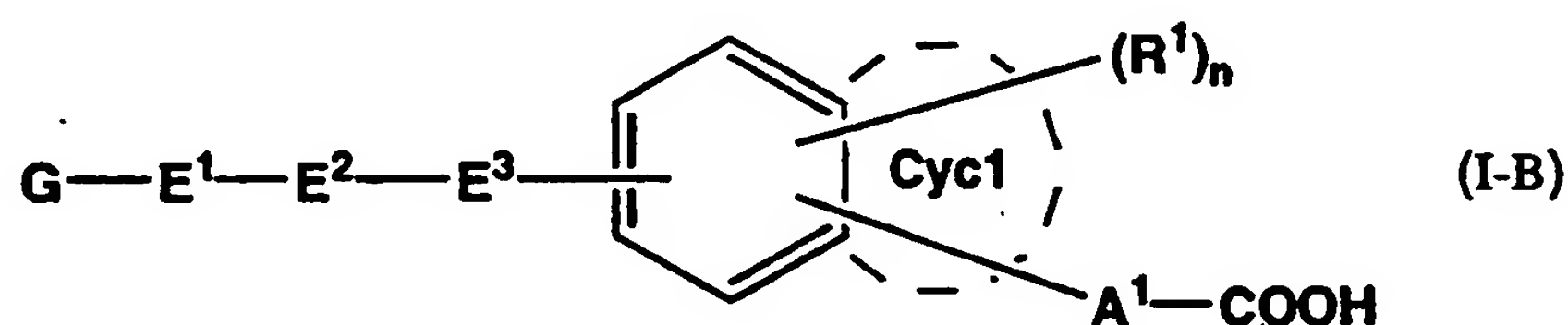


- (式中、 E^{2-1} は $-SH$ 基、 $-OH$ 基、または $-NHR^8$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (III)



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 5 この反応は、一般式(II)で示される化合物の E^{2-1} が-SH基または-OH基である場合には、不活性有機溶媒(テトロヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド(HMPA)等)中、塩基(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等)の存在下、0~80℃で行なわれる。一般式(II)で示される化合物の E^{2-1} が-NHR⁶基である場合には、上記のような不活性有機溶媒中、または無溶媒で必要によりトリエチルアミン等の3級アミンの存在下、0~80℃で行なわれる。
- 10 (b)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R²が-COOH基を表わし、Aが単結合、C1~8アルキレン基、またはC2~8アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式(I-B)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-A)で示される化合物を、エステルを酸に変換する反応(ケン化反応)に付すことにより製造することができる。

前記ケン化反応は公知であり、例えば、

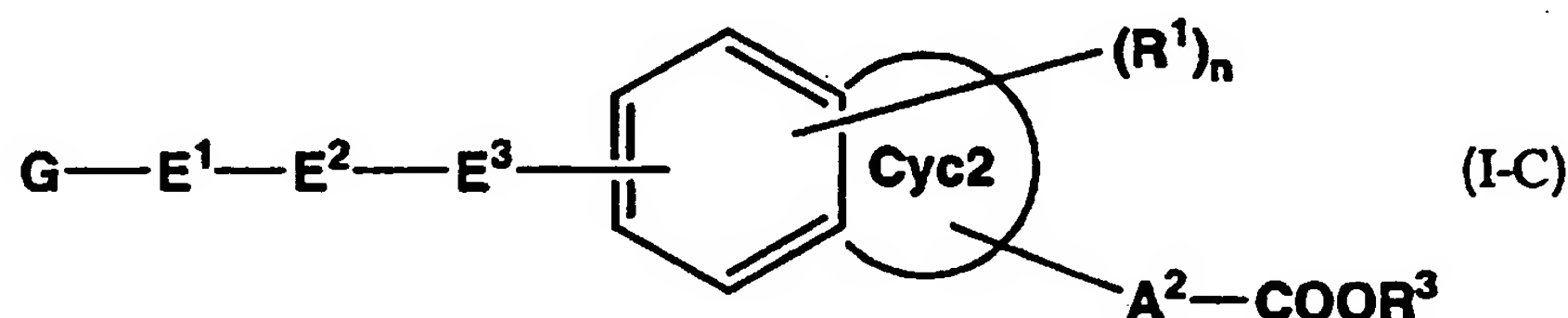
- 25 (1) 水と混和しうる有機溶媒(THF、ジオキサン、エタノール、メタノー

ル等) またはそれらの混合溶媒中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を用いるか、

(2) アルカノール (メタノール、エタノール等) 中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

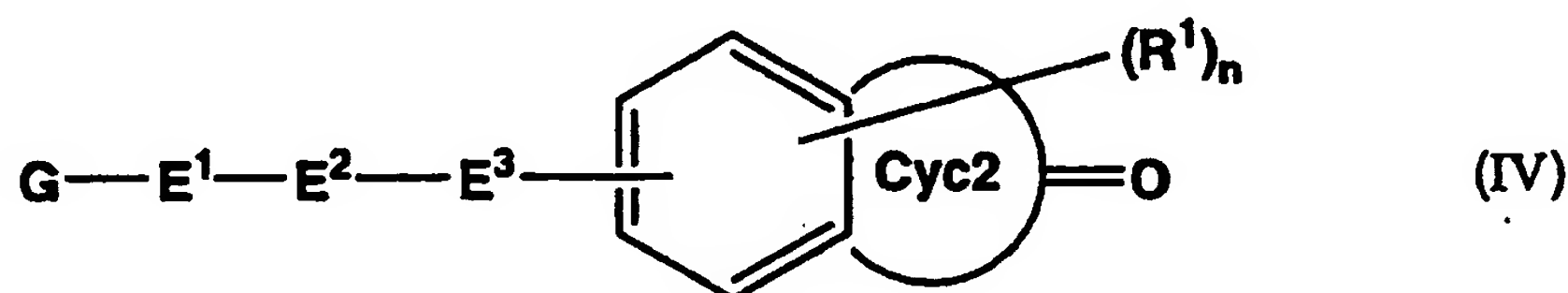
(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

A が $\text{—}\text{C}\equiv\text{C—}$ 基、および $\text{—}\text{C}\equiv\text{C—}$ (C1~8アルキレン) -基 を表わし、 R^2 が COOR^3 基を表わし、Cyc1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



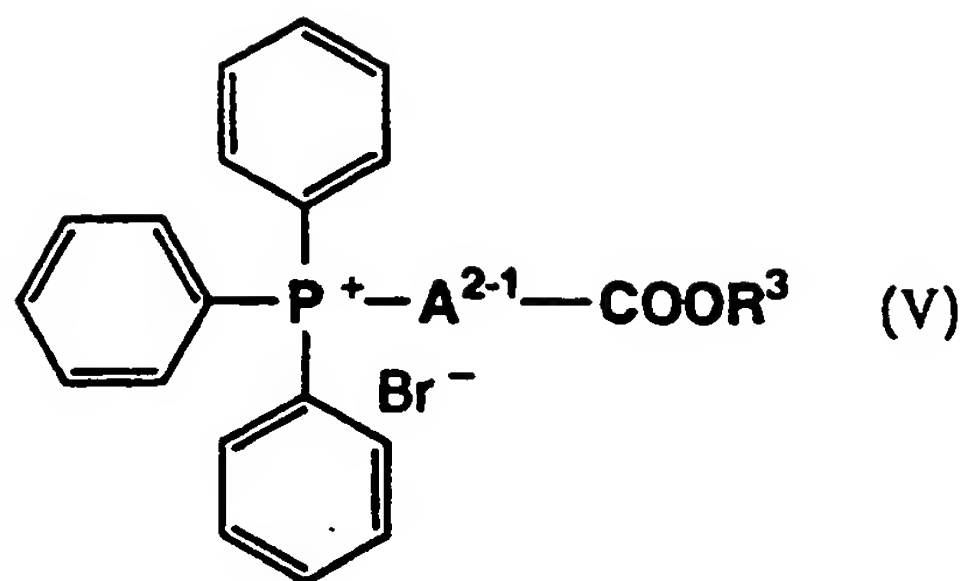
(式中、Cyc2 環は飽和または一部飽和の炭素環を表わし、

A² は $\text{—}\text{C}\equiv\text{C—}$ 基、または $\text{—}\text{C}\equiv\text{C—}$ (C1~8アルキレン) -基 を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IV)



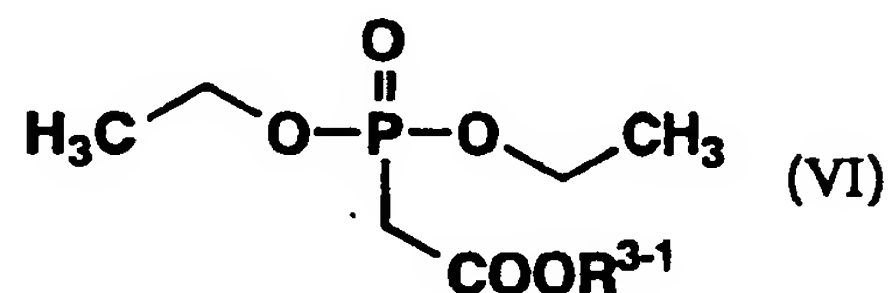
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (V)



(式中、 A^{2-1} はC 2～8アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させるか、または一般式 (VI)

5



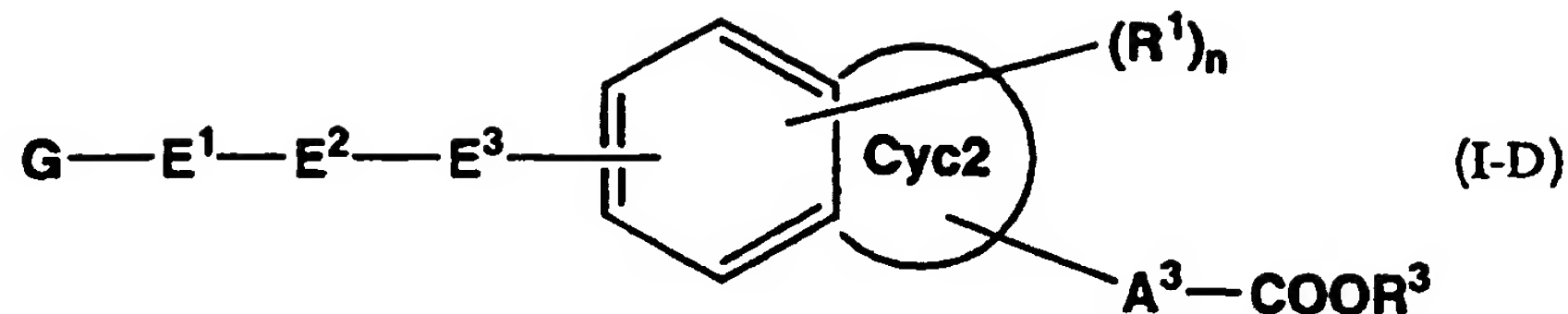
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 10 前記反応はウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンス (Horner-Emmons) 反応として公知であり、例えば、不活性溶媒 (エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等) を用いて、0～80℃で反応させることにより行なうことができる。また、必要に応じて
- 15 得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式 (I-C) で示される化合物を製造することができる。

(d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

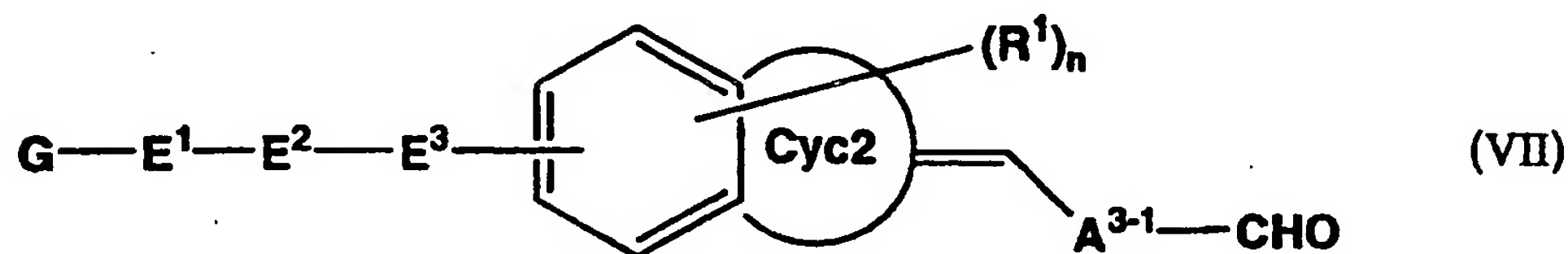
Aが $\text{—}=\text{—}$ (C 2～8アルケニレン) 基を表わし、 R^2 がCOOR³基を表わし、Cyc 1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち

- 20 一般式 (I-D)



(式中、 A^3 は $\text{—(C 2} \sim 8 \text{アルケニレン)—}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VII)

5

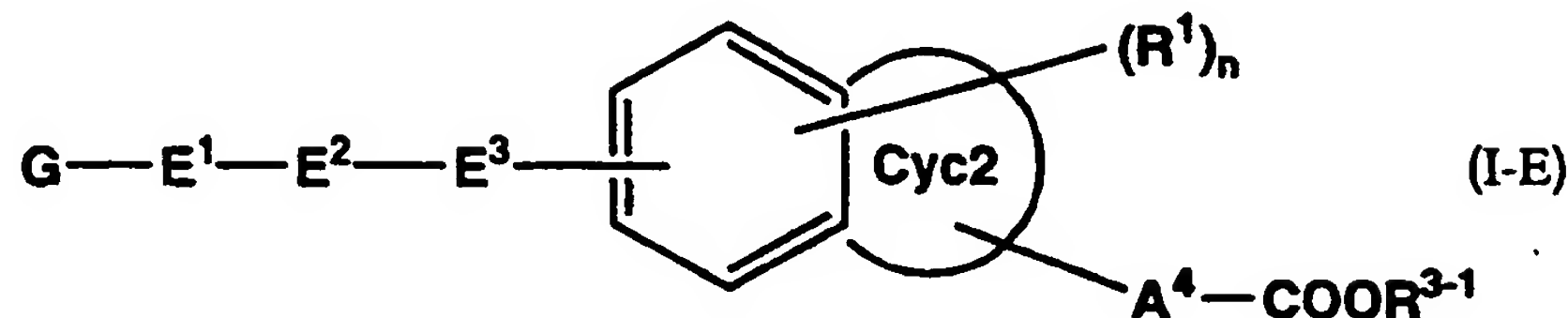


(式中、 A^{3-1} は単結合または $\text{C 1} \sim 6$ アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (V) で示される化合物または一般式 (VI) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は前記のウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンズ (Horner-Emmons) 反応と同様に行なうことができる。また、必要に応じて得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式 (I-D) で示される化合物を製造することができる。

(e) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、
 A が $\text{—(C 1} \sim 8 \text{アルキレン)—}$ 基 (基中、 $\text{C 1} \sim 8$ アルキレン基の 1 個の炭素原子は —S— 基、 —O— 基または —NR^6 基から選択される基によって置き換えられている。)、または
 $\text{—(C 2} \sim 8 \text{アルケニレン)—}$ 基 (基中、 $\text{C 2} \sim 8$ アルケニレン基の 1 個の炭素原子は —S— 基、 —O— 基または —NR^7 基から選択される基によって置き換えられている。) を表わし、 R^2 が COOR^{3-1} 基を表わし、

C y c 1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-E)

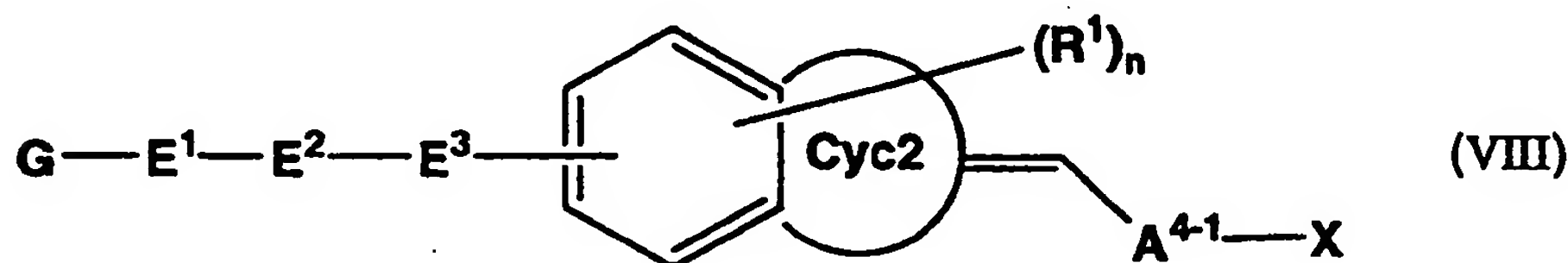


5

(式中、 A^4 は $\text{—CH}_2\text{—}$ (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、-O- 基または -NR⁶- 基から選択される基によって置き換えられている。)、または

10

—CH=CH— (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、-O- 基または -NR⁷- 基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (VIII)



15

(式中、 A^{4-1} は C 1 ~ 7 アルキレン基または C 2 ~ 7 アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (IX)



20

(式中、 A^{4-2} は -SH 基、-OH 基、または -NHR⁴ 基を表わし、 A^{4-3} は C 1 ~ 7 アルキレン基または C 2 ~ 7 アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製

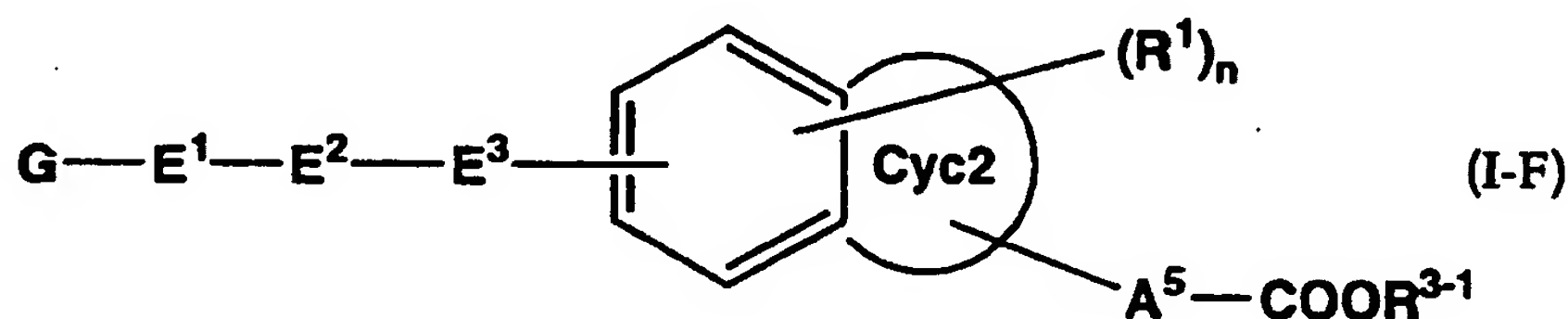
造することができる。

この反応は、前記の一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

(f) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、

- 5 Aが $\text{---}(\text{C}1\sim8\text{アルキレン})\text{---}$ 基 (基中、C1～8アルキレン基の1個の炭素原子は ---SO--- 基、または $\text{---SO}_2\text{---}$ 基から選択される基によって置き換えられている。)、または

- $\text{---}(\text{C}2\sim8\text{アルケニレン})\text{---}$ 基 (基中、C2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は ---SO--- 基または $\text{---SO}_2\text{---}$ 基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、 R^2 が COOR^{3-1} 基を表わし、Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F)



- 15 (式中、 A^5 は $\text{---}(\text{C}1\sim8\text{アルキレン})\text{---}$ 基 (基中、C1～8アルキレン基の1個の炭素原子は ---SO--- 基、または $\text{---SO}_2\text{---}$ 基から選択される基によって置き換えられている。)、または

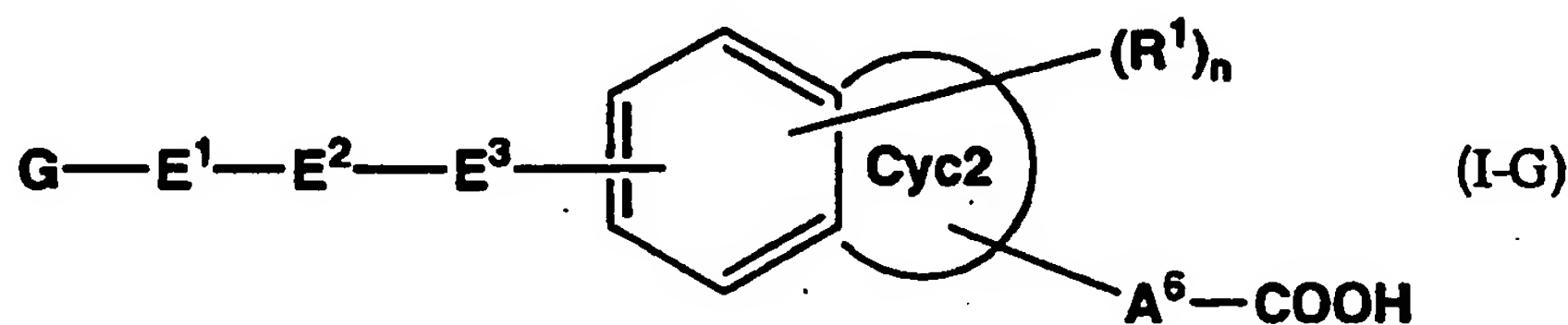
- $\text{---}(\text{C}2\sim8\text{アルケニレン})\text{---}$ 基 (基中、C2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は ---SO--- 基または $\text{---SO}_2\text{---}$ 基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (I-E) で示される化合物の A^4 基中に ---S--- 基が存在する化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

- 前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合
には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、
25 t-ブチルアルコール等) 中、1当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナト

リウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸（*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等の存在下、数分間、 $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸（*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等の存在下、数時間、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

- 10 (g) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、
 Aが $\text{—(C1} \sim 8 \text{アルキレン)—基}$ （基中、C1 \sim 8アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁶—基から選択される基によって置き換えられている。）または
 $\text{—(C2} \sim 8 \text{アルケニレン)—基}$ （基中、C2 \sim 8アルケニレン基の1
 15 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁷—基から選択される基によって置き換えられている。）を表わし、R²がCOOH基を表わし、Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)



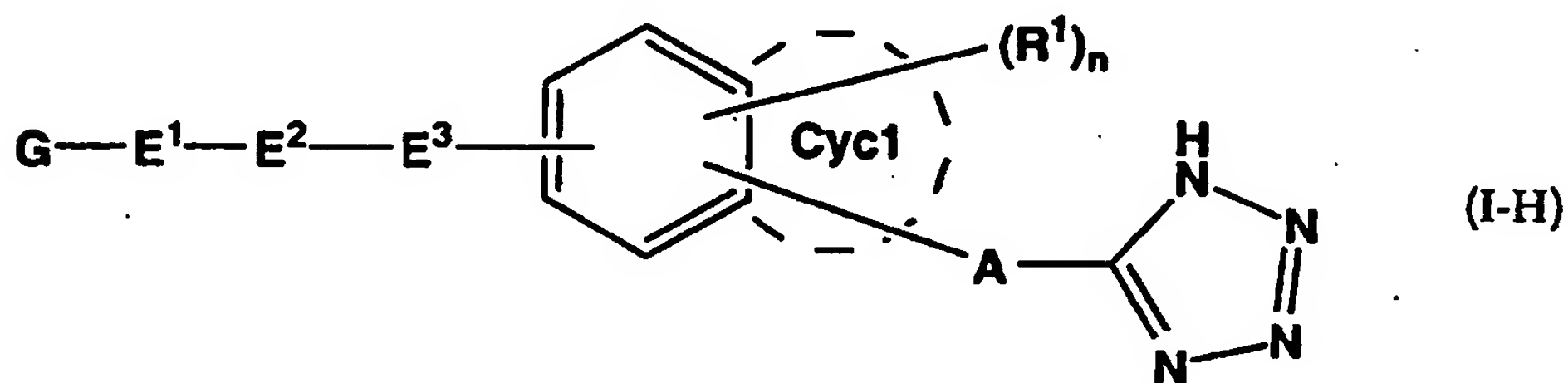
- (式中、A⁶は $\text{—(C1} \sim 8 \text{アルキレン)—基}$ （基中、C1 \sim 8アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁶—基から選択される基によって置き換えられている。）または
 25 $\text{—(C2} \sim 8 \text{アルケニレン)—基}$ （基中、C2 \sim 8アルケニレン基の1

個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁷—基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-E)で示される化合物または一般式(I-F)で示される化合物を、エステルを酸に変換する反応(ケン化反応)に付すことにより製造することができる。

この反応は前記ケン化反応と同様の方法で行なうことができる。

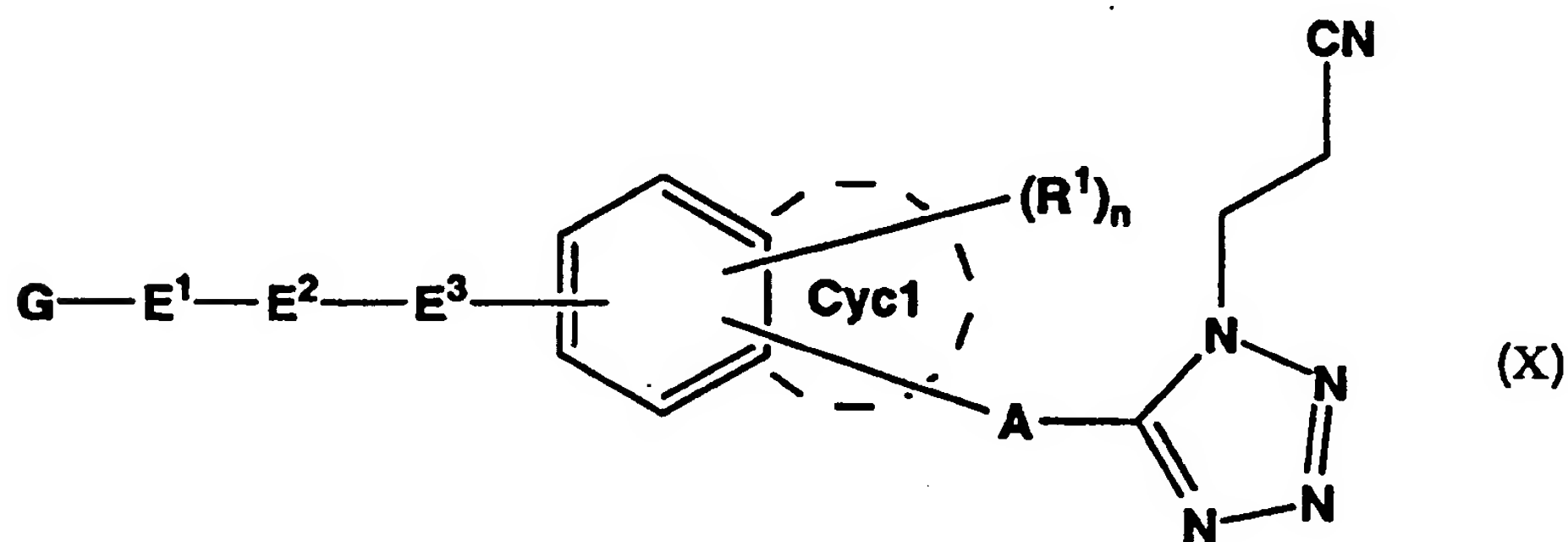
(h) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R²が1H-テトラゾール-5-イル基である化合物、すなわち、一般式(I-H)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(X)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリで処理することにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば、水と混和しうる不活性有機溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン等）中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

- 5 一般式 (II) で示される化合物は公知化合物であるか、公知の方法、または特開昭 60-142936 号および特開平 3-261752 号明細書記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

例えば、一般式 (II) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 から反応工程式 6 によって示される方法で製造することができる。

- 10 一般式 (IV)、(VII) および (VIII) で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法により製造することができ、例えば、反応工程式 7 によって示される方法で製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物も、公知の方法または以下の反応工程式 8 によって示される方法により製造することができる。

- 15 各反応工程式中の略語は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

E^{2-2} は保護された $-SH$ 基、 $-OH$ 基、または $-NHR^6$ 基を表わし、

p は 1～6 を表わし、 q は 0～5 を表わすが、 $p+q$ は 6 以下であり、

J^1 は $-S-$ 基、 $-O-$ 基、または $-NR^6-$ 基を表わし、

- 20 J^2 は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基、または $-NR^6-$ 基を表わし、

A^{1-1} は C^{1-6} アルキレン基、または C^{2-6} アルケニレン基を表わし、

R^9 は $-SH$ 基、 $-OH$ 基、または $-NHR^6$ 基を表わし、

A^{1-2} は C^{1-7} アルキレン基、または C^{2-7} アルケニレン基を表わし、

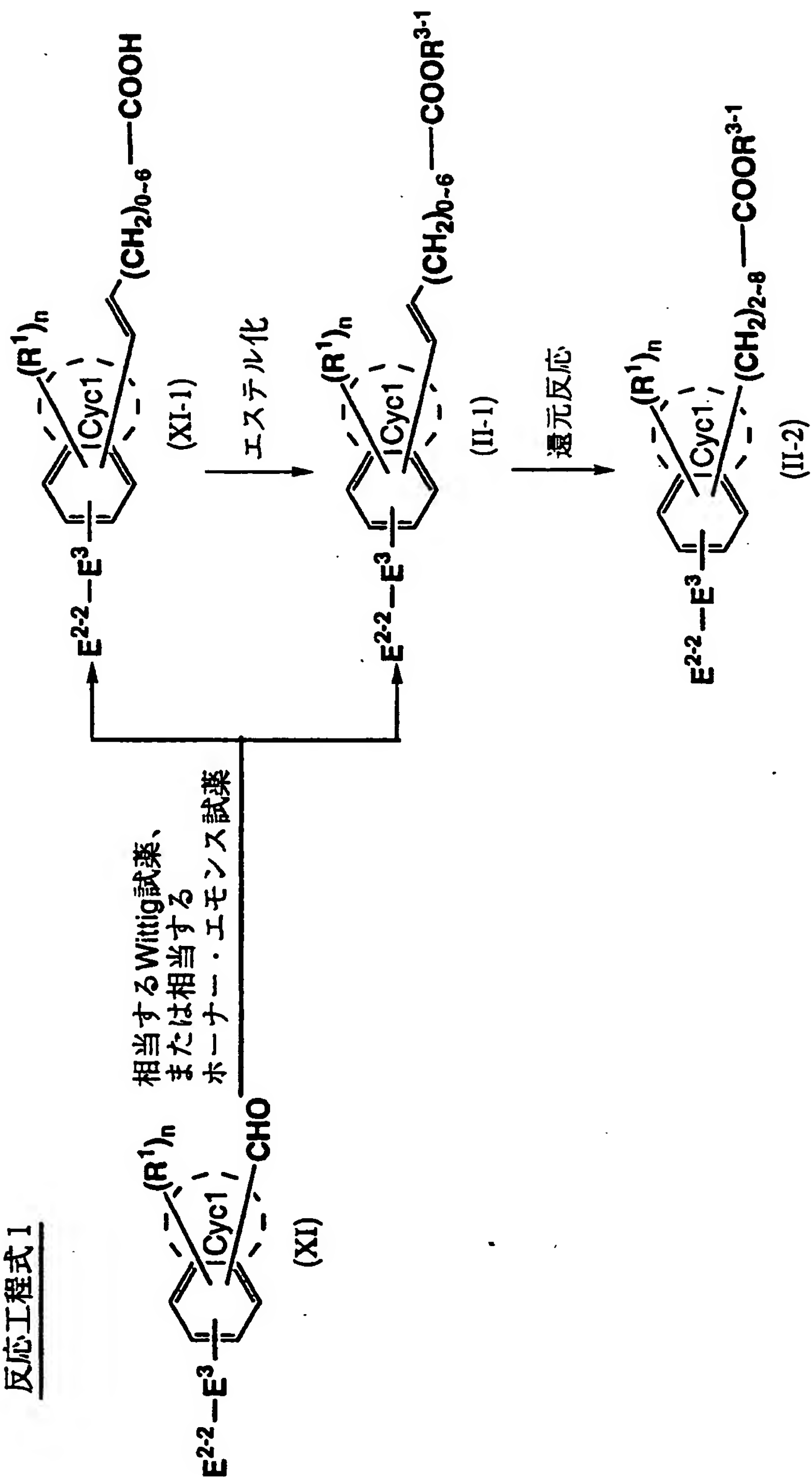
- 25 r は 0～3 を表わし、 s は 1～3 を表わすが、 $r+s$ は 3 以下である。

一般式 (II-4) および (II-4-1) において、 $(CH_2)_{1-6}$ および A^{1-1} によって表わされる炭素数の合計は 7 以下である。

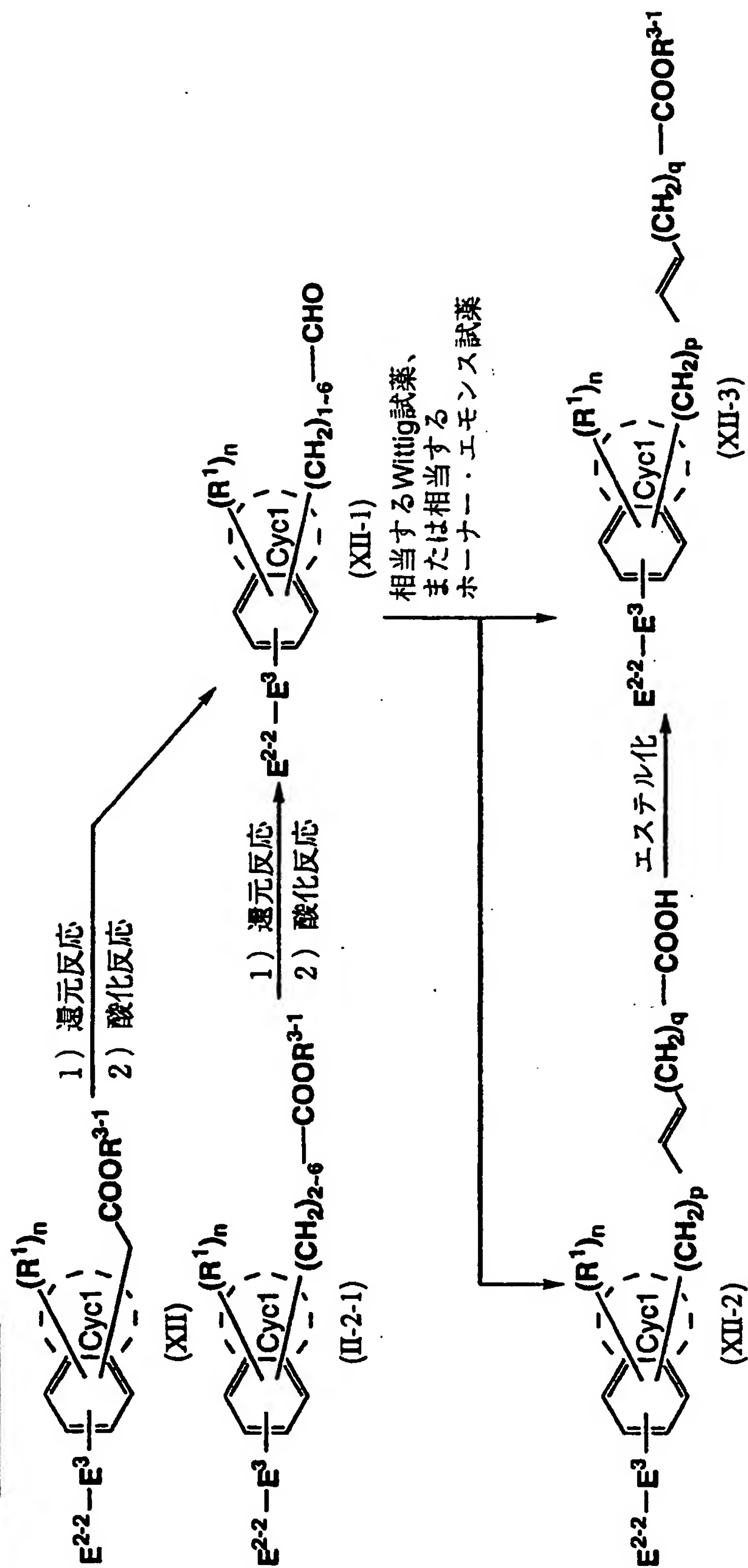
一般式 (II-6) および (II-4-1) において、 $(CH_2)_r$ 、 $(CH_2)_s$ および A^3 によって表わされる炭素数の合計は 5 以下である。

- TMSN₃ はトリメチルシリルアジドを表わし、EDC·HCl は 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩を表わし、
- 5 Et₃N はトリエチルアミンを表わし、HOBt は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わす。

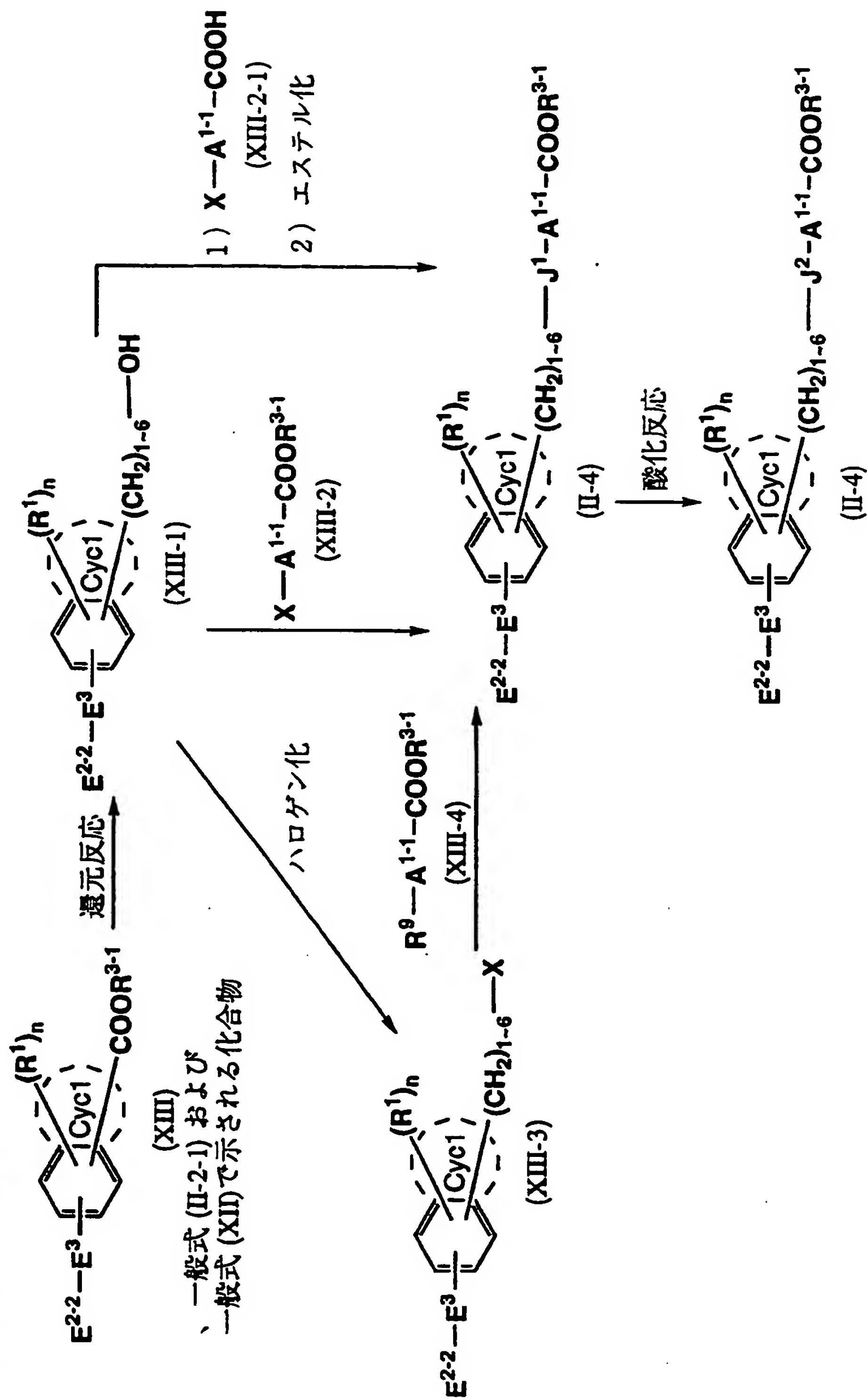
反応工程式 I



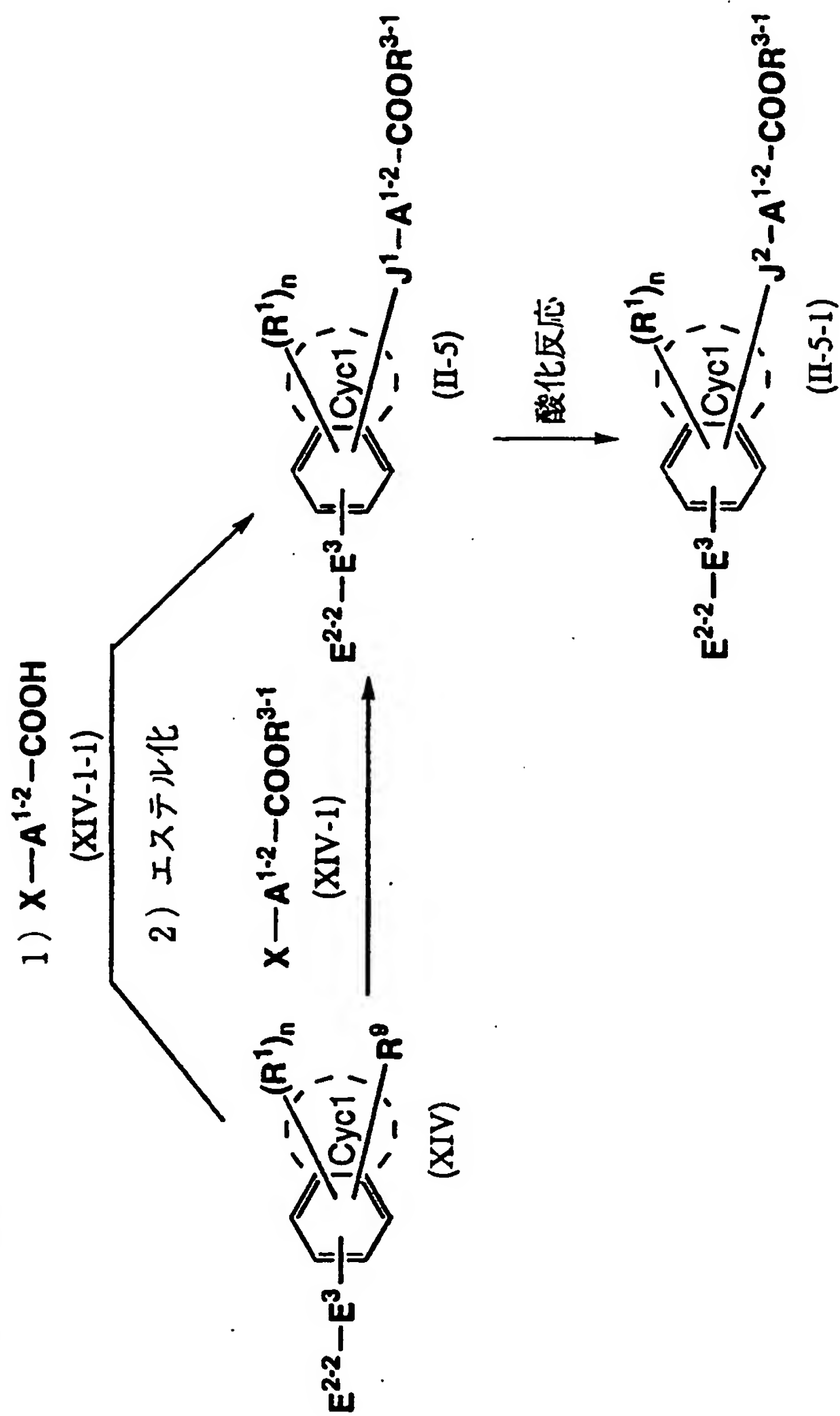
反応工程式 2



反応工程式 3

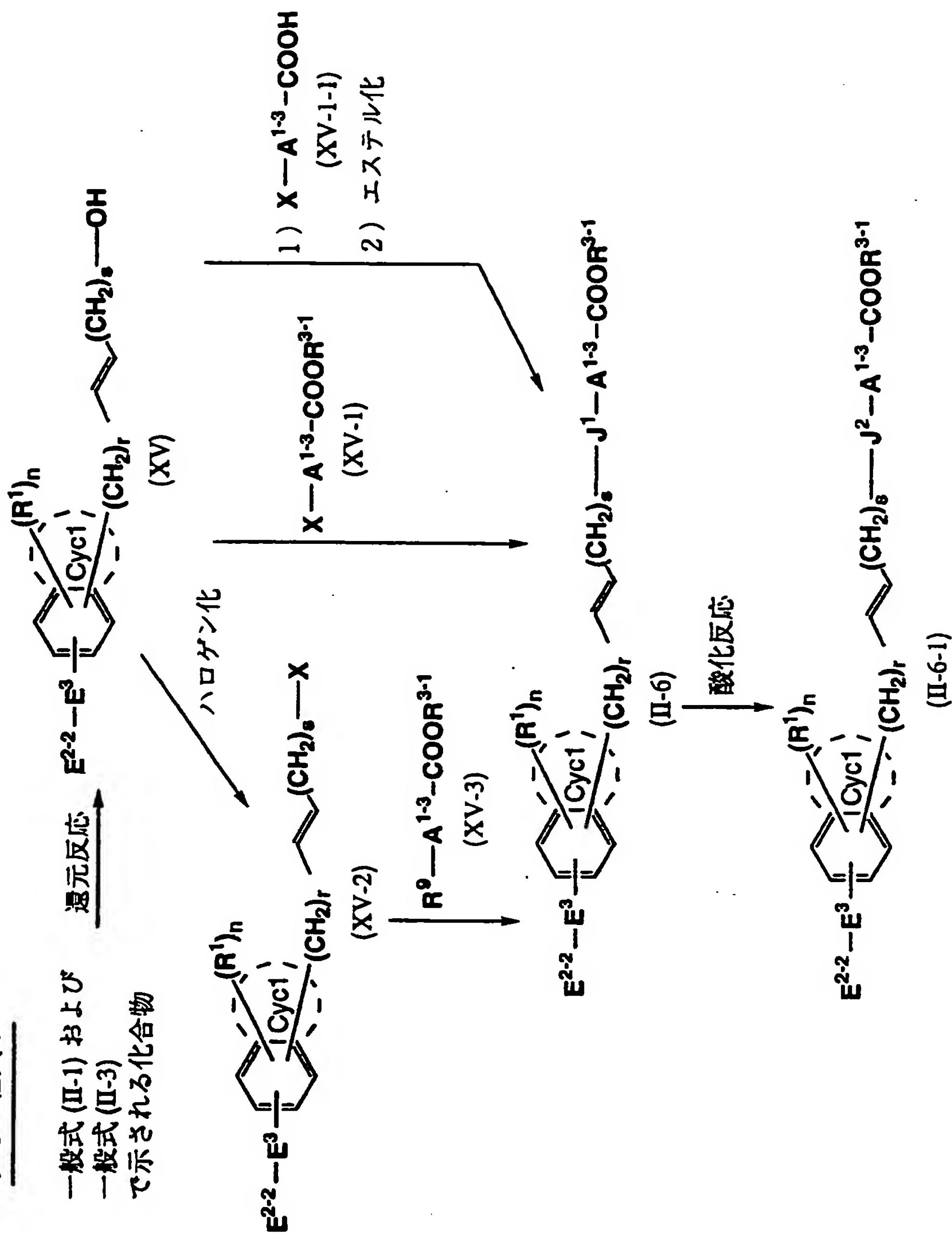


反応工程式 4



反応工程式 5

一般式 (II-1) および
一般式 (II-3)
で示される化合物

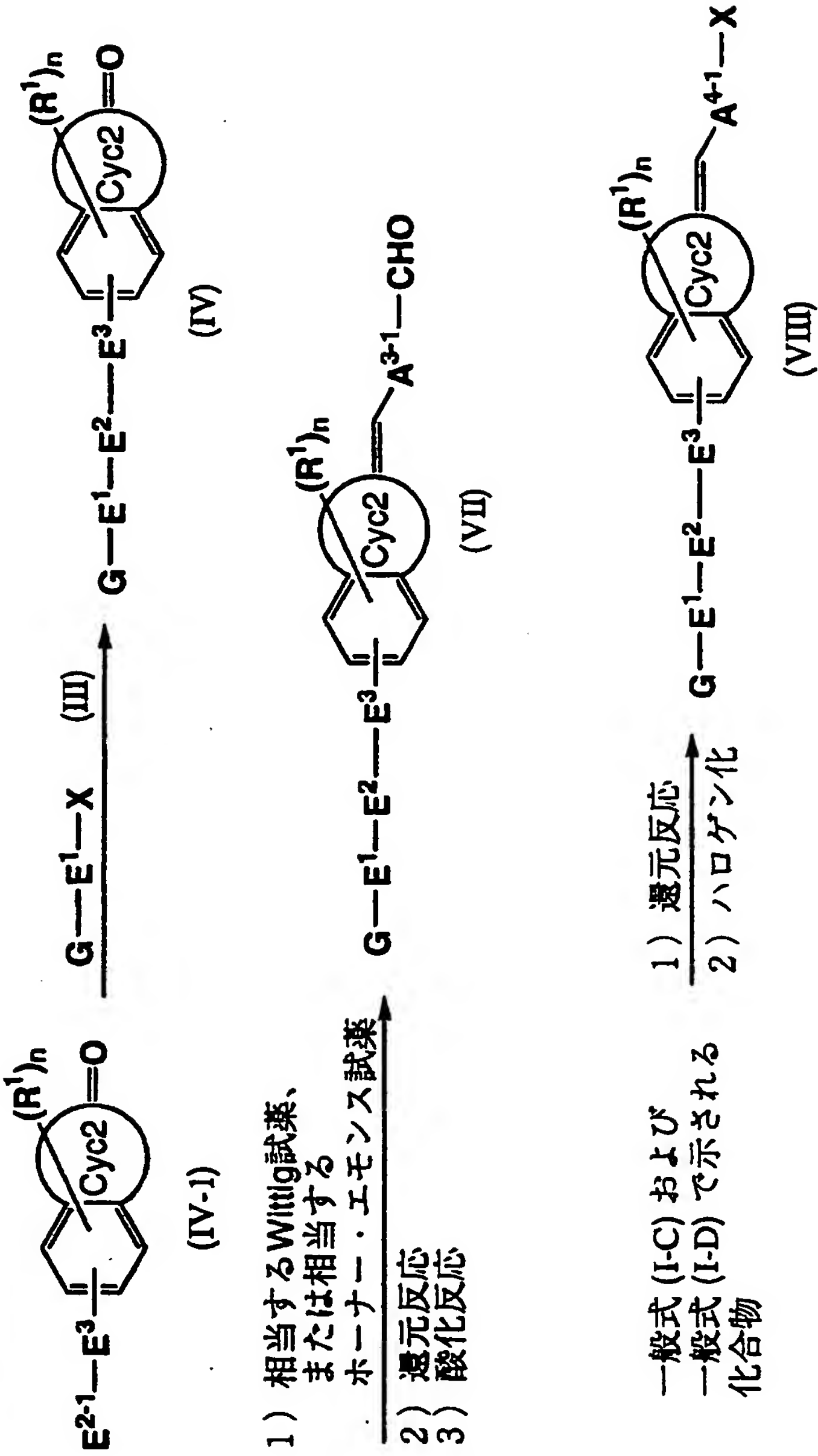


反応工程式 6

一般式 (II-1)、一般式 (II-2)、
一般式 (II-3)、一般式 (II-4)、
一般式 (II-4-1)、一般式 (II-5)、
一般式 (II-5-1)、一般式 (II-6)、
一般式 (II-6-1)、一般式 (XII)
および一般式 (XIII) で
示される化合物

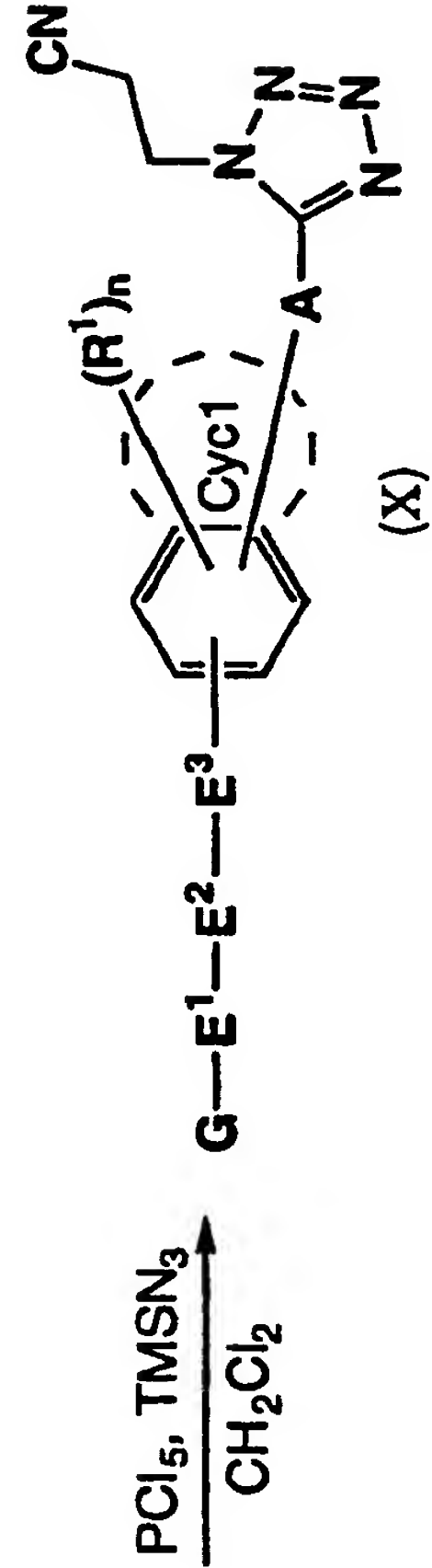
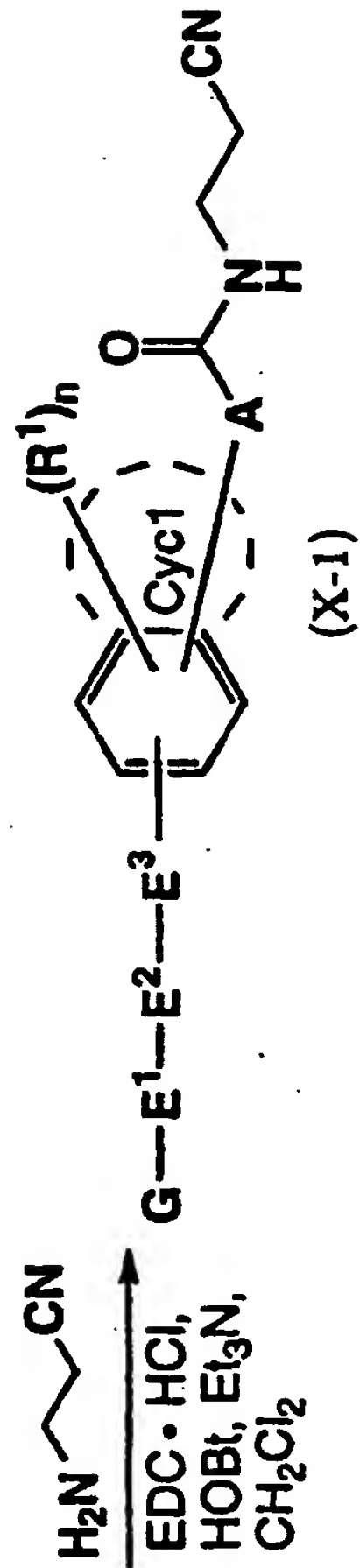


反応工程式 7



反応工程式 8

一般式 (I-B)、
一般式 (I-C)、
一般式 (I-D)、および
一般式 (I-G)で示される化合物



一般式 (III)、一般式 (V)、一般式 (VI)、一般式 (IX)、一般式 (XI)、一般式 (XII)、一般式 (XIII)、一般式 (XIV) および一般式 (IV-1) で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

- 5 各反応工程式中の反応は全て公知の方法により行なうことができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた
10 高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

- 本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、リジン、
15 アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩が挙げられる。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、
25 フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法によ

り水和物に変換されることもある。

[薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が P P A R 受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

P P A R α アゴニスト活性および P P A R γ アゴニスト活性の測定

1) ヒト P P A R α または γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-ハイブリッド、または Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK β (クロンテック社, カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 \times UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

20

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG) \times 4 AGCT-3'

酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト P P A R α または γ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして

25

プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

G a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2
5 のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV40 T-antigen由来の核移行シグナル、A l a P r o L y s L y s L y s A r g L y s V a l G l y (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、T y r P r o T y r A s p V a l P r o A s p T y r A l a (配列番号3)と翻訳停止コドンとを順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子
15 部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)参照)に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

20 ヒトPPAR α リガンド結合領域: S e r 1 6 7 - T y r 4 6 8

ヒトPPAR γ リガンド結合領域: S e r 1 7 6 - T y r 4 7 8

(ヒトPPAR γ 1受容体、ヒトPPAR γ 2受容体ではS e r 2 0 4 - T y r 5 0 6に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を
25 欠失したG a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

2) ヒト P P A R α または γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃度 50 U/ml のペニシリン G と 50 μ g/ml の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-P P A R 発現ベクターの両 DNA を宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に 2×10^6 cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 ml を加えた。レポーター遺伝子 10 μ g、Gal4-P P A R 発現ベクター 0.5 μ g と LipofectAMINE (商品名, GIBCO BRL 社, カタログ No. 18324-012) 50 μ l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5~6 時間続け、10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26300-061) 20% を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100 ml DMEM-10%透析血清/well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の DMEM-10%透析血清溶液 100 μ l を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

なお、本実験で、P P A R α に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン (Eur. J. Biochem. 233 : 242-247 (1996); Genes & Development 10 : 974-984 (1996) 参照) 10 μ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物 10 μ M 添加時の相対活性を表 14 に示した。さらに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

表 1 4

化合物番号	陽性対照化合物（カルバサイクリン）の活性を1とした場合の相対活性
実施例 3	3. 0
実施例 3 (1 2)	2. 5
実施例 4	0. 5
実施例 8	1. 0
実施例 1 3	1. 5
実施例 3 (2 3)	5. 0
実施例 1 4	6. 8
実施例 2 0 (3)	7. 5

また、陽性対照化合物カルバサイクリン $10 \mu\text{M}$ 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの、実施例 2 6 (1 2 0) および実施例 2 6 (1 3 2) で製造した化合物 $30 \mu\text{M}$ 添加時の相対活性は、それぞれ、6.0 および 2.8 であった。

また、PPAR γ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖降下剤として上市されている、陽性対照化合物トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995)、Endocrinology, 137, 4189 (1996) および J. Med. Chem., 39, 665 (1996) 参照) $10 \mu\text{M}$ 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたとき、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、実施例 4 で製造された化合物が 0.2 の活性を示した。

血糖および血中脂質の低下作用

5 雄性 KKAy/Ta マウス（1 群 7 匹）を 7 週齢（体重 3 5 ～ 4 0 g）で入荷後、約 1 週間の予備飼育と 3 日間の粉末飼料での馴化飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日（0 日）、体重、血糖値および血中脂質（TG（トリグリセリド）値）に基づく群分けを行ない、翌日より 8 日間、本発明化合物を 0.1%（w/w）含む飼料、もしくは粉末飼料そのもので飼育した。飼育 6 日目、および飼育を終了した 9 日目の 13：00 に採血を行ない、血糖値、血中脂質（TG 値）を測定した。結果を表 1 5 および表 1 6 に示す。なお、摂餌量はコントロール群（粉末飼料のみ）、本発明化合物群（0.1%本発明化合物を含む粉末飼料）両者で有意な違いは認められなかった。

10

表 1 5

	血糖値 (mg/dl)		
	0 日	6 日	9 日
コントロール	440.7±102.7	442.6±108.3	518.8±48.6
実施例 3（2 3）で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	431.4±76.4	309.4±99.5*	324.5±26.6**
**：p<0.01 vs コントロール（1群7匹） *：p<0.05 vs コントロール（1群7匹）			

表 1 6

	TG (mg/dl)		
	0 日	6 日	9 日
コントロール	436.1±97.5	367.6±64.1	272.3±48.2
実施例 3（2 3）で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	429.2±80.6	248.8±64.7**	260.6±71.2
**：p<0.01 vs コントロール（1群7匹） *：p<0.05 vs コントロール（1群7匹）			

SDラットを用いた血中脂質の低下作用

雄性 Sprague-Dawley (SD)ラット (8匹) を5～6週齢 (体重140～160 g) で入荷後、約1週間の予備飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日 (0日)、体重および血中脂質 (トリグリセライド値) に基づく群分けを行ない、翌日より3日間連続で本発明化合物を1日1回、経口投与 (100 mg/kg/day) を行ない、最終投与後 (3日目)、採血し、血中脂質 (遊離脂肪酸 (FFA)、トリグリセライド (TG)) を測定した。結果を表17および表18に示す。

10

表17

	TG (mg/dl)	
	0日	3日
コントロール	126±12	150±16
実施例13で 製造した化合物	124±12	76±7**
実施例8で 製造した化合物	126±12	100±13*

** : p<0.01 vs コントロール (1群8匹)

* : p<0.05 vs コントロール (1群8匹)

表 1 8

	FFA (μ Eq/ml)	
	0 日	3 日
コントロール	529 \pm 32	653 \pm 41
実施例 1 3 で 製造した化合物	504 \pm 44	383 \pm 28**
実施例 8 で 製造した化合物	513 \pm 50	473 \pm 44*

** : $p < 0.01$ vs コントロール (1群8匹)* : $p < 0.05$ vs コントロール (1群8匹)

産業上の利用の可能性

5 [効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、PPAR受容体を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は特にPPAR α アゴニスト作用を有しているため、脂質低下剤、血糖降下剤、糖尿病、肥満、高脂血症等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、シンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

5

[医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1 mg から 100 mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与
15 される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液
20 剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそ
25 のままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、

溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膈内投与のためのベッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー

剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

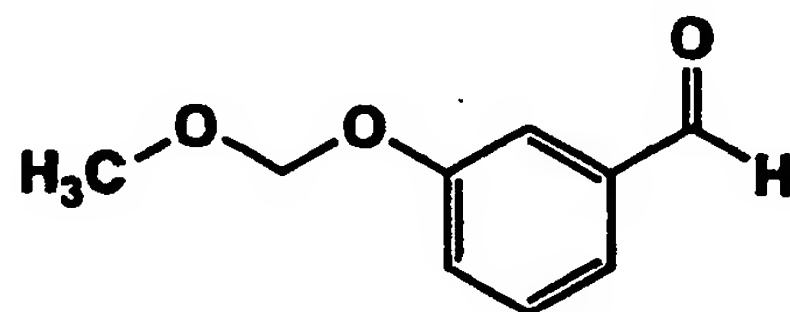
- 5 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 10 NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

3- (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド



15

- 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (106 mg) を塩化メチレン (4.3 ml) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (0.36 ml) およびメトキシメチルクロリド (80 ml) を加え、90 分攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。
- 20 抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 11：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (131 mg) を得た。

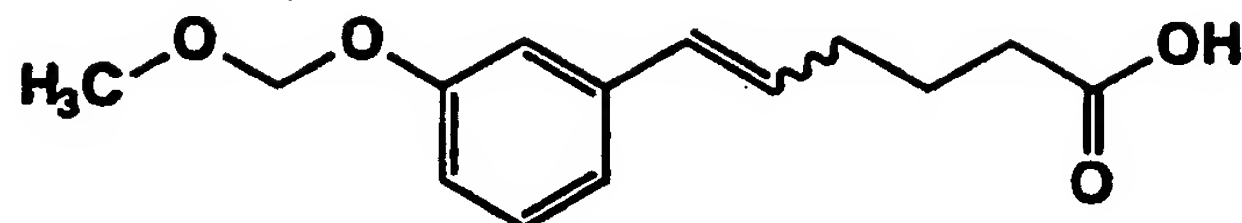
TLC: Rf 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル = 3：1)；

- NMR (CDCl₃): δ 9.98 (1H, s), 7.41-7.56 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 5.24 (2H, s), 3.50 (3H, s)。
- 25

参考例 2

(5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸

5



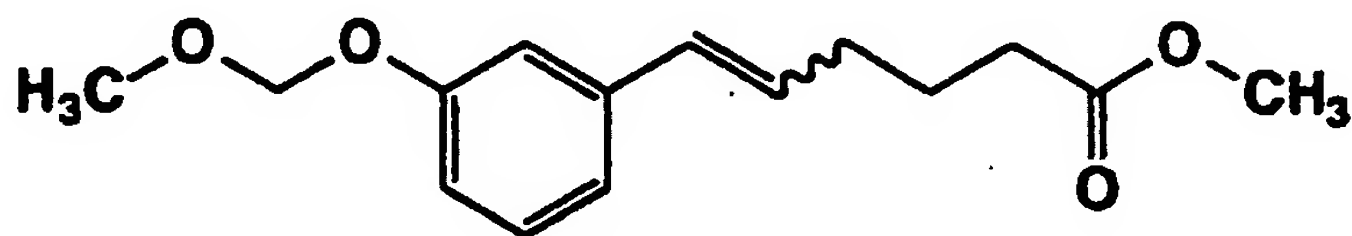
乾燥させた(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(95.0 g、Wittig 試薬)をテトラヒドロフラン(250 ml)に溶解し、氷冷下、t-ブトキシカリウム(48.1 g)を加え、室温で1時間攪拌した。参考例1で製造した化合物(23.7 g)をトルエンで共沸した後に、反応混合溶液に滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物はそのまま次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.17-7.30 (1H, m), 6.85-7.02 (3H, m), 6.34-6.46 (1H, m), 6.08-6.24 (0.5H, m, E-isomer), 5.56-5.71 (0.5H, m, Z-isomer), 5.19 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.22-2.46 (4H, m), 1.72-1.91 (2H, m)。

参考例 3

20 (5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



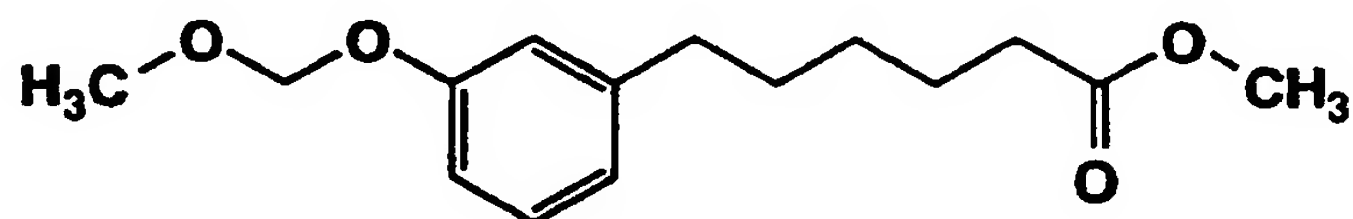
参考例 2 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (224 ml) 溶液に、炭酸カリウム (48.4 g) およびヨウ化メチル (18.9 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (37.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.77 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.16-7.28 (1H, m), 6.85-7.04 (4H, m), 6.40 (1H, m), 6.17 (0.5H, ddd, J=16.0, 6.7, 6.7Hz, E-isomer), 5.64 (0.5H, ddd, J=11.6, 7.3, 7.3Hz, Z-isomer), 5.18 (2H, s), 3.66 (3H, s, E,Z-mix), 3.49 (3H, s), 2.19-2.43 (4H, m), 1.80-1.89 (2H, m)。

参考例 4

6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



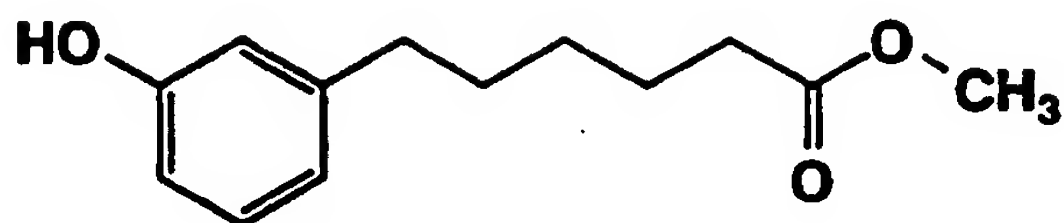
参考例 3 で製造した化合物 (37.11 g) をメタノール (300 ml) に溶解した後、アルゴンガス置換を行なった。反応液に 5%パラジウム炭素 (3 g) を加え、水素ガスで置換し、一晩攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物は、そのまま次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.19 (1H, dd, J=9.0, 7.2Hz), 6.80-6.89 (3H, m), 5.17 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.49 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.31 (2H, t, J=7.7Hz), 1.56-1.74 (4H, m), 1.23-1.43 (2H, m)。

参考例 5

6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



5

参考例 4 で製造した化合物のメタノール (250 ml) 溶液に、4 N 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (250 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。水流アスピレーターで反応混合溶液中の塩化水素を除去した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (31.68 g) を得た。

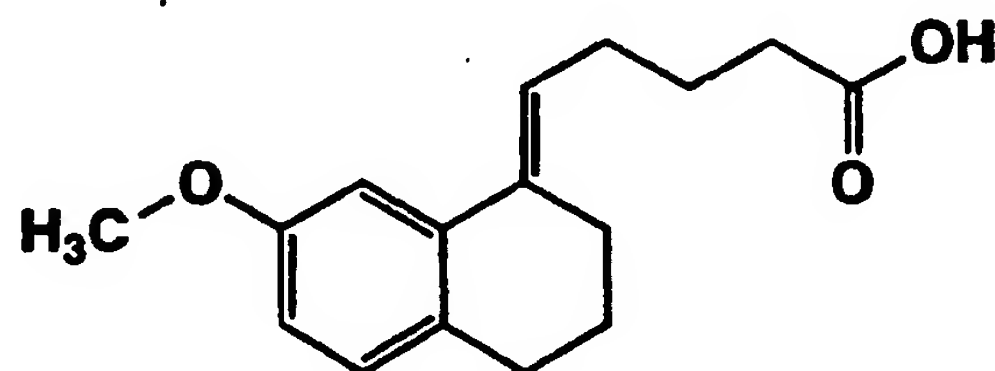
TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.18 (1H, m), 6.63-6.75 (3H, m), 5.03 (1H, brs), 3.67 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.6Hz), 2.31 (2H, t, J=7.6Hz), 1.42-1.72 (4H, m), 1.26-1.40 (2H, m)。

15

参考例 6

(5 E) - 5 - (7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチリデン) ペンタン酸



20

4 - カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (15.09 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (7.64

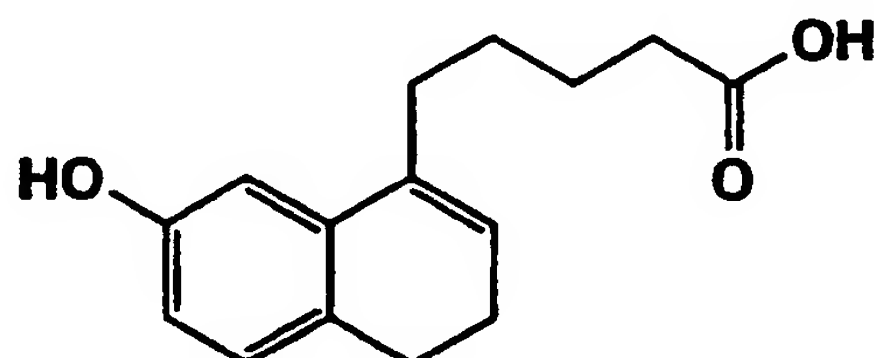
g)を加えて室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合溶液に7-メトキシ-1-テトラロン (5.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加えて、室温で5時間攪拌し、50℃で一晩攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却し、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1→3：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.60 g) を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.08 (1H, d, J=2.6Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 5.95 (1H, tt, J=7.3, 1.8Hz), 3.81 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0Hz), 2.21-2.49 (6H, m), 1.73-1.89 (4H, m)。

参考例 7

5-(7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸



参考例 6 で製造した化合物 (1.77 g) およびピリジン塩酸塩 (7.8 g) を 180℃ で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.56 g) を得た。

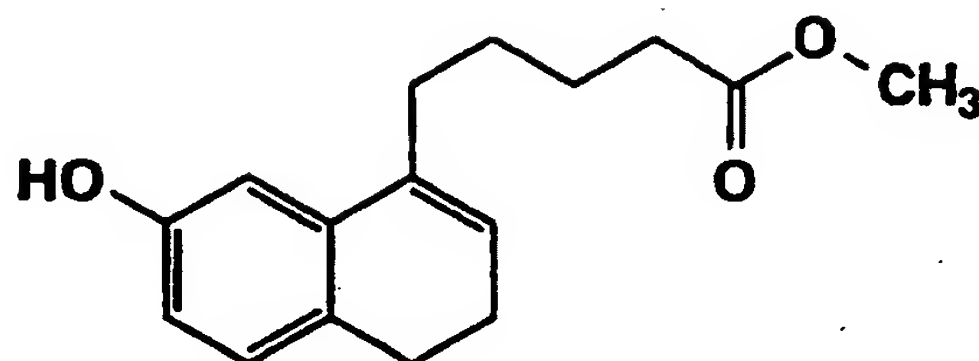
TLC: Rf 0.16 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

NMR (CDCl₃+d₆-DMSO) : δ 6.88 (1H, d, J=8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.56

(1H, dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$), 5.77 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.07-2.38 (6H, m), 1.43-1.76 (4H, m)。

参考例 8

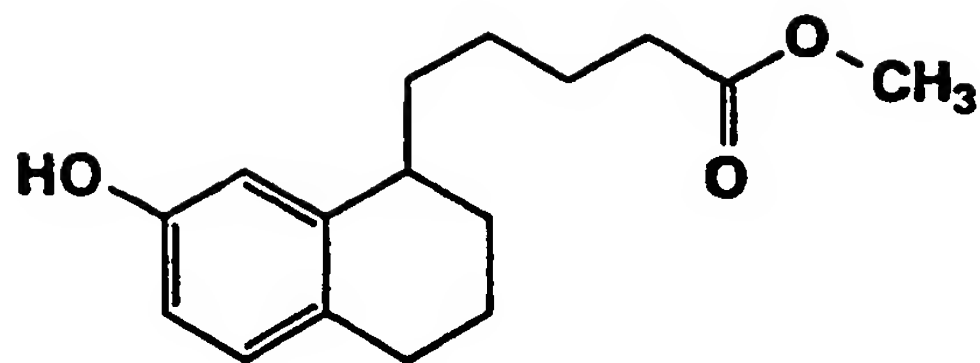
- 5 5-(7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



- 10 メタノール (10 ml) を -10°C に冷却し、塩化チオニル (1.7 ml) を加えて、10 分間攪拌し、参考例 7 で製造した化合物 (1.56 g) のメタノール (5 ml) 溶液を加えて、室温まで昇温し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残
- 15 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。
- TLC: Rf 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1);
- NMR (CDCl_3): δ 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.0, 2.6\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.81 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.31-2.45 (4H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 1.46-1.82 (4H, m)。
- 20

参考例 9

- 5-(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



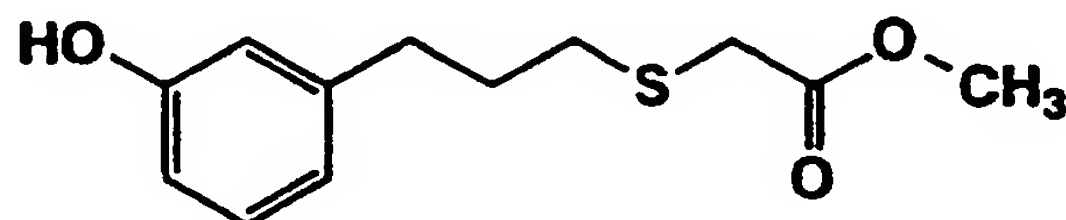
参考例 6 で製造した化合物を参考例 4 → 参考例 7 → 参考例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC: Rf 0.75 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

NMR (CDCl₃): δ 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34-1.86 (m, 10H)。

10 参考例 10

2 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル



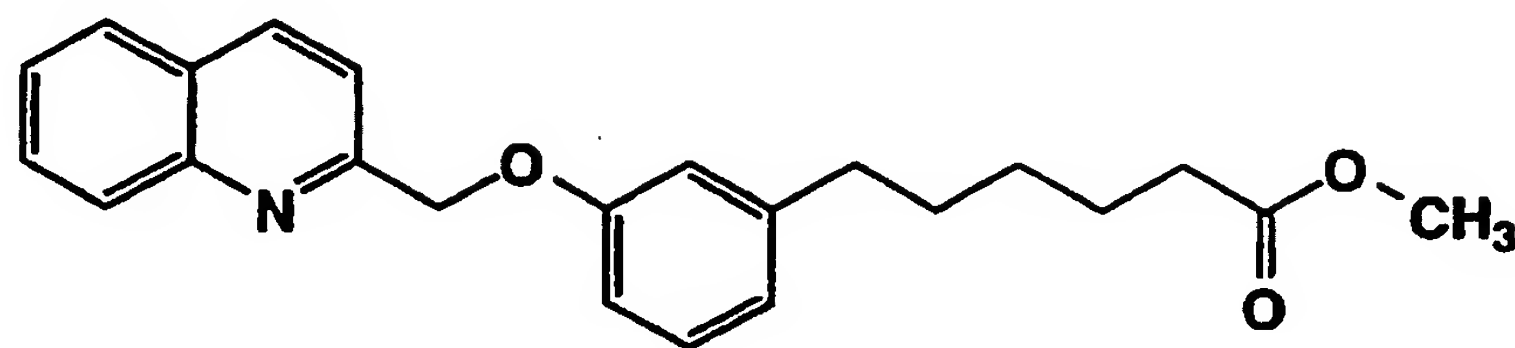
- 15 3 - (3 - メトキシメトキシフェニル) プロピルブロミド (6.2 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、チオグリコール酸メチル (2.4 ml)、炭酸カリウム (3.97 g) およびヨウ化カリウム (0.40 g) を順次加え、2 時間加熱還流した。反応混合溶液をショートカラムに通して不溶物を取り除いた後、濃縮した。残留物に 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 (60 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。
- 20 反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ: 酢酸エチル = 7: 1 → 5: 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.75 g) を得た。

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (m, 1H), 6.64-6.77 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

5 実施例 1

6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



10

参考例 5 で製造した化合物 (5.98 g) のジメチルホルムアミド (54 ml) 溶液に、炭酸カリウム (11.16 g) を加え、室温で 5 分間攪拌した後、2-クロロメチルキノリン・塩酸塩 (7.49 g)、ヨウ化ナトリウム (4.44 g) および炭酸セシウム (8.77 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に
15 加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.69 g) を得た。

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 7.0, 1.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 6.78-6.86 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.28 (2H, t, J=7.5Hz), 1.53-1.70 (4H, m), 1.22-1.40 (2H, m)。

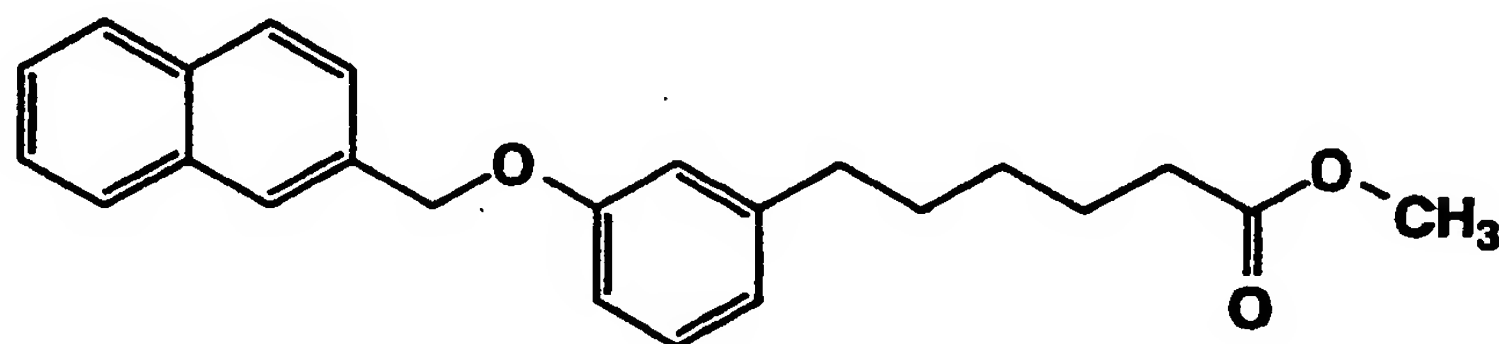
実施例 1 (1) ~ 1 (59)

3 - (5 - メトキシカルボニルペンチル) フェノール、参考例 9、参考例 1
 0 で製造した化合物、またはそれらに相当する誘導体と、2 - キノリンメチル
 クロリドまたはそれに相当する誘導体を実施例 1 と同様の目的の操作によって
 5 反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチル
 エステル

10



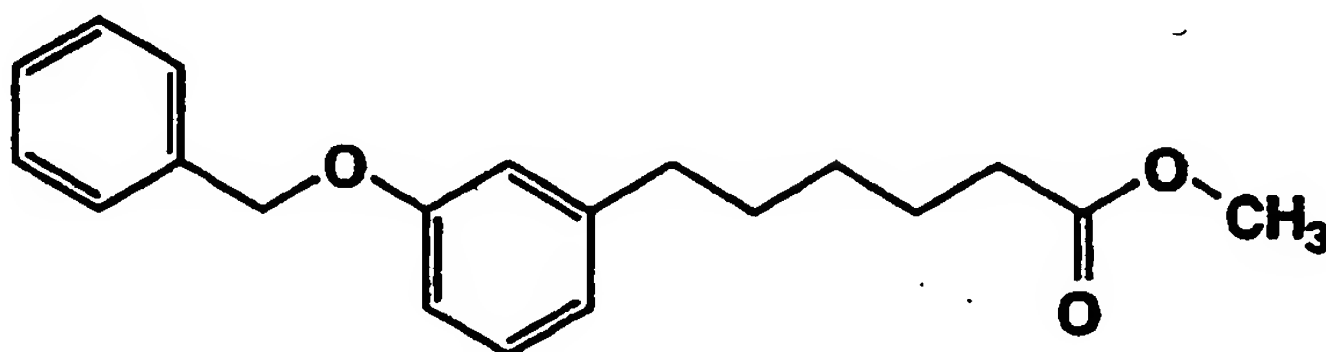
TLC: R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.92-7.79 (4H, m), 7.58-7.43 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-
 15 6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.29 (2H, t,
 J=7.6Hz), 1.73-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

実施例 1 (2)

6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

20



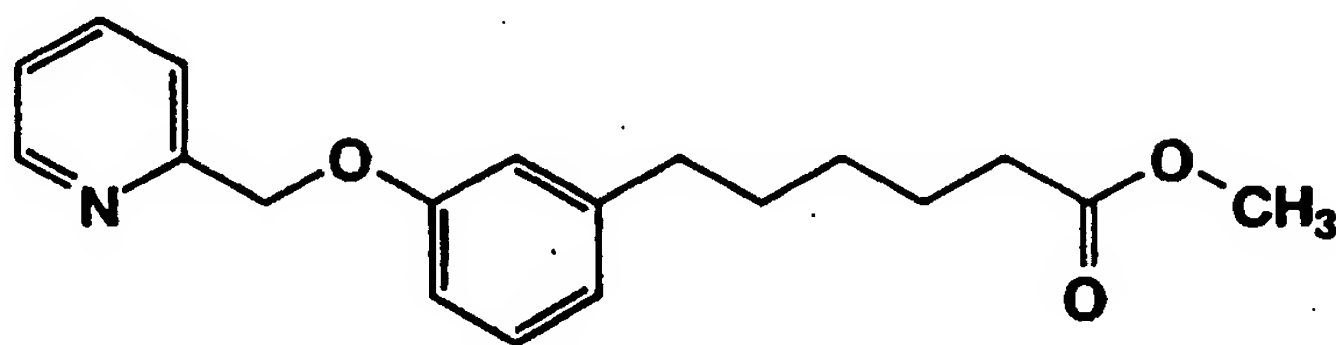
TLC: Rf 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.48-7.26 (5H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.05 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.75-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

5

実施例 1 (3)

6 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



10

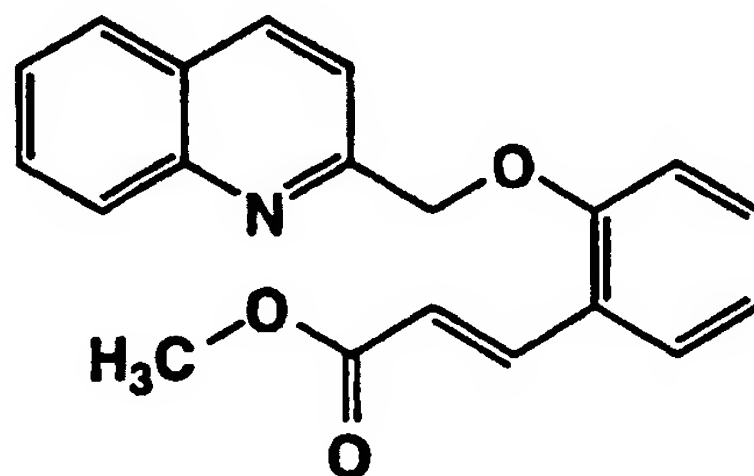
TLC: Rf 0.14 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.60 (1H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 7.71 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.13 (2H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.74-1.52 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

15

実施例 1 (4)

(2E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸・メチルエステル



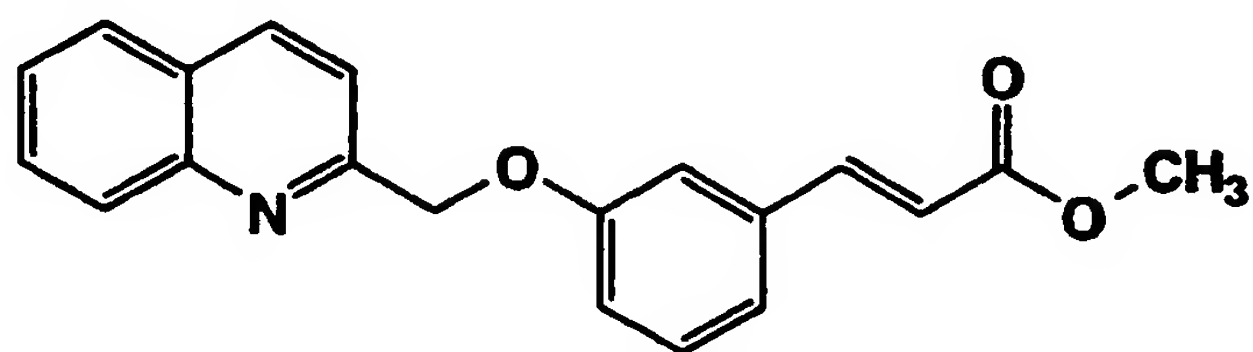
20

TLC: Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=16.2Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 7.61-7.50 (2H, m), 7.33-7.23 (1H, m), 7.03-6.92 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=16.2Hz), 5.48 (2H, s), 3.82 (3H, s)。

実施例 1 (5)

(2E) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ
10 ペン酸・メチルエステル

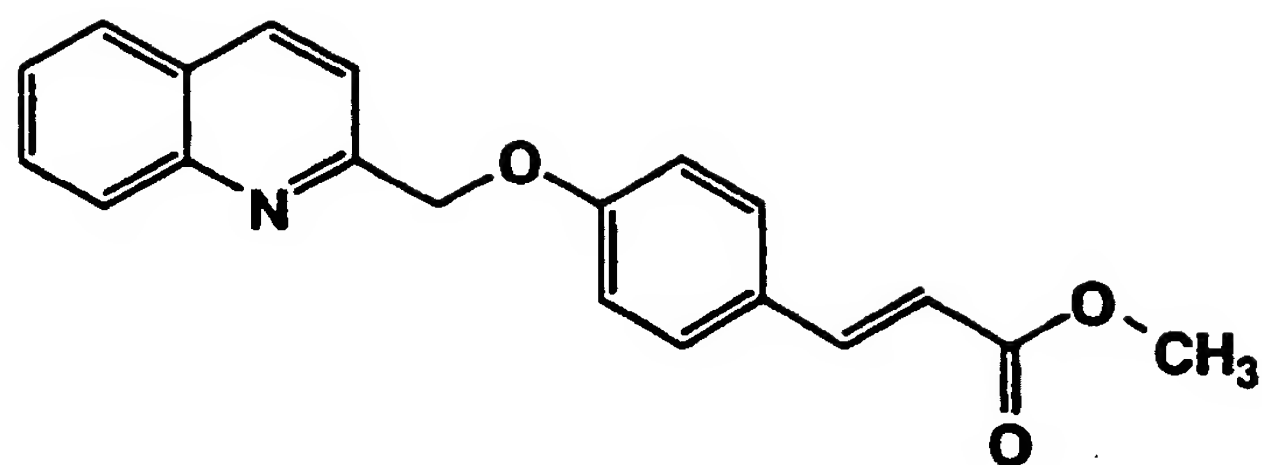


TLC: Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.2, 1.2Hz), 7.75 (1H, dt, J=7.0, 1.6Hz), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, dt, J=8.2, 1.2Hz), 7.30 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.00 (3H, m), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.80 (3H, s)。

20 実施例 1 (6)

(2E) - 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ
ペン酸・メチルエステル

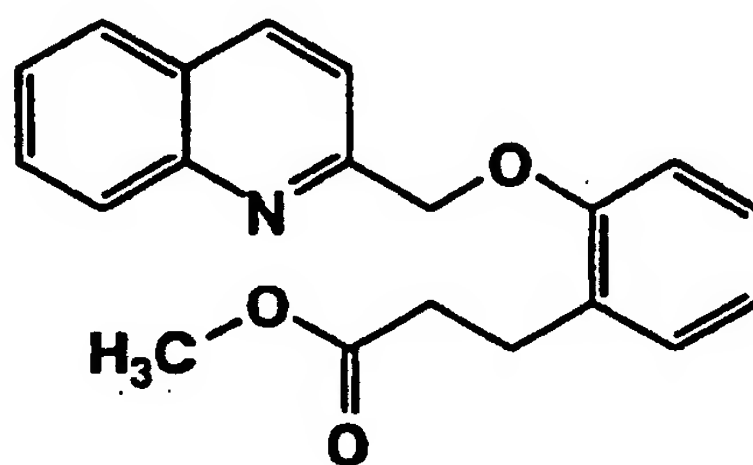


TLC: Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, dt, J=8.4, 1.6Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 6.30 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.76 (3H, s)。

実施例 1 (7)

10 3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチルエステル

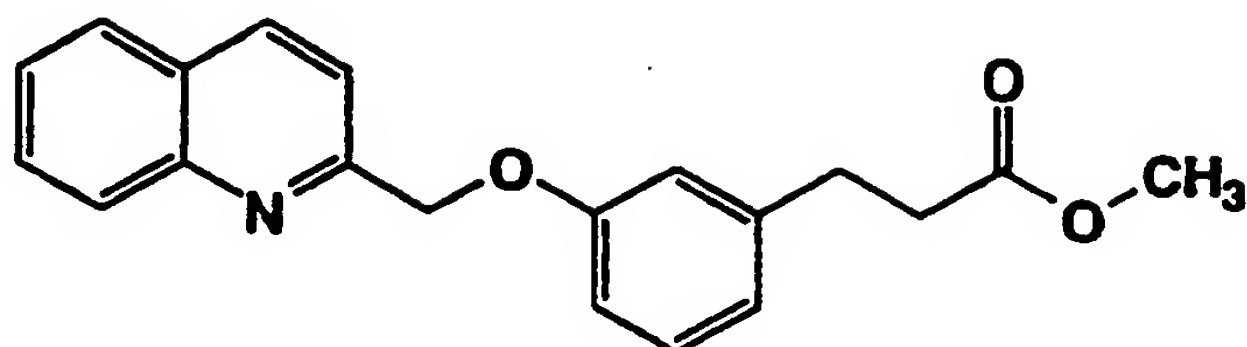


15 TLC: Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, dt, J=8.0, 3.0Hz), 7.25-7.10 (2H, m), 6.97-6.86 (2H, m), 5.41 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=7.8Hz), 2.72 (2H, t, J=7.8Hz)。

実施例 1 (8)

3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル



5

TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

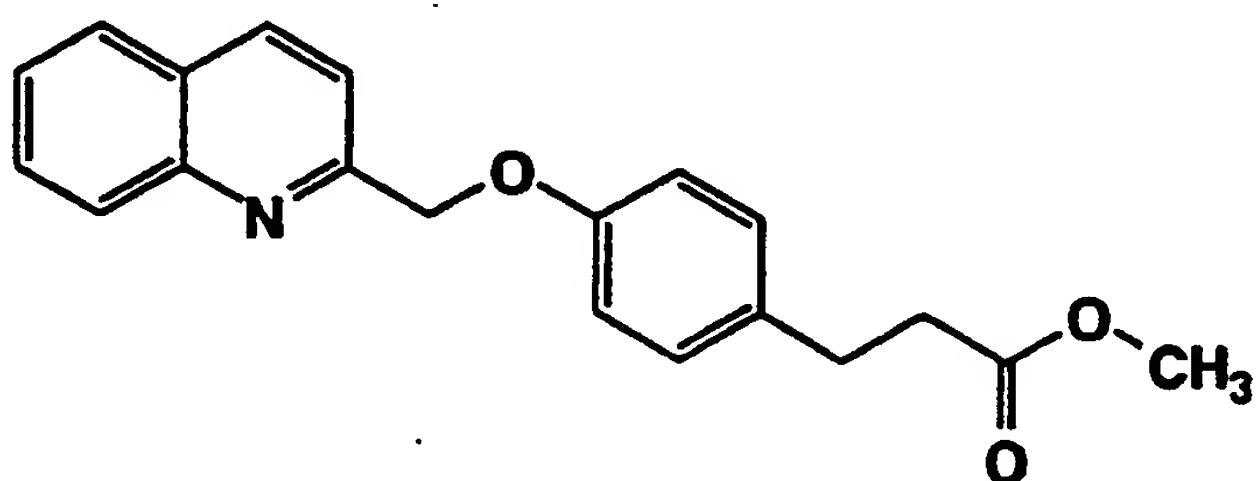
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.60-7.49 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 6.92-6.77 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz)。

10

実施例 1 (9)

3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル

15



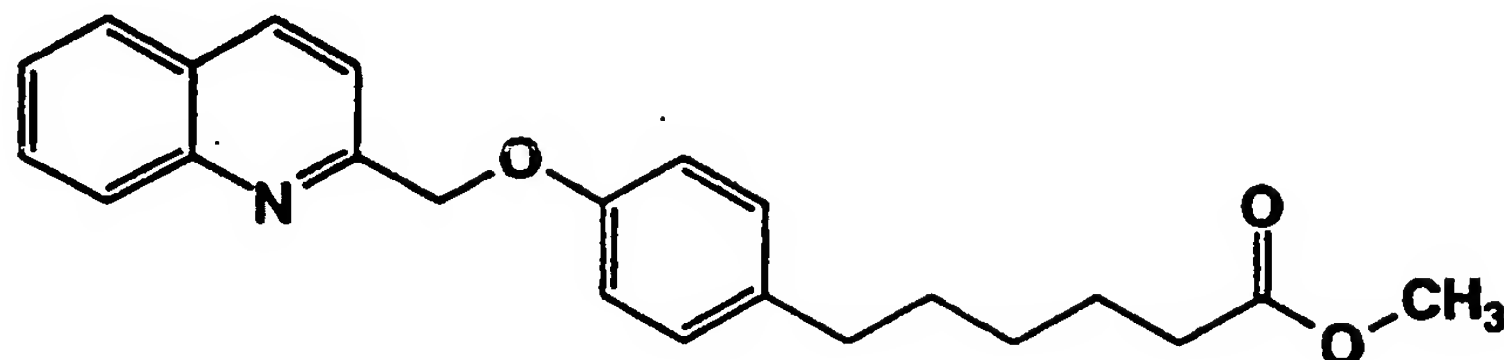
TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.79-7.67 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.11 (2H,

d, J=8.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 5.36 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz)。

実施例 1 (10)

- 5 6- (4- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



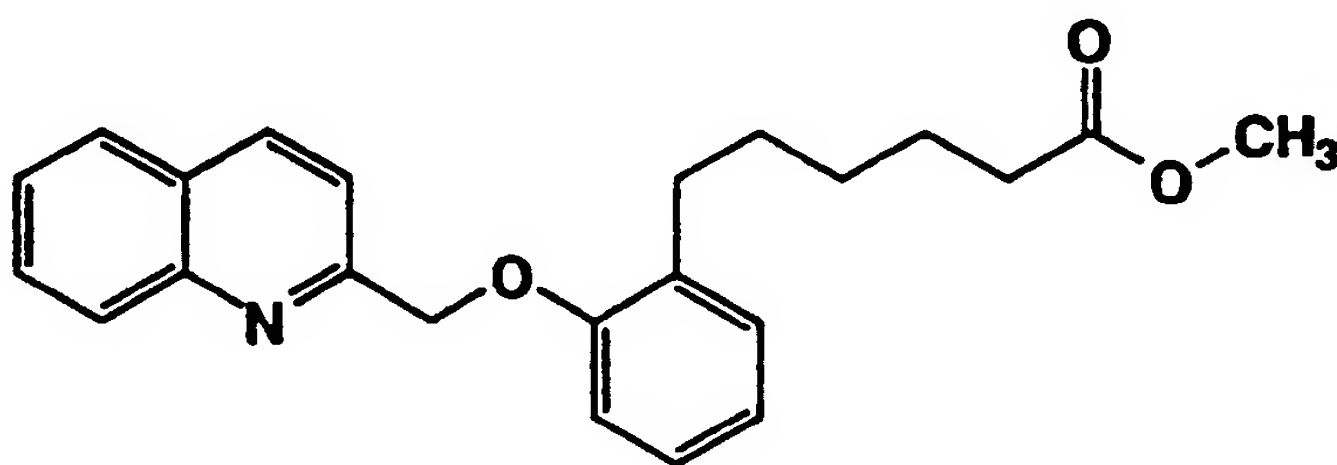
- 10 TLC: R_f 0.57 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, dt, J=8.0, 1.2Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 5.37 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.73-1.50 (4H, m), 1.43-1.30 (2H, m)。

15

実施例 1 (11)

- 6- (2- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



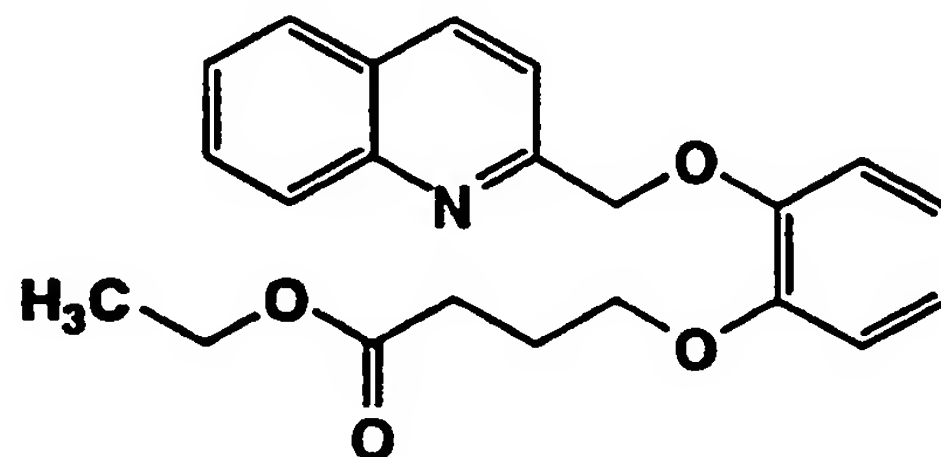
20

TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.22 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.21-7.08 (2H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 5.39 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80-1.58 (4H, m), 1.52-1.34 (2H, m)。

実施例 1 (12)

4-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ブタン酸・エチルエステル

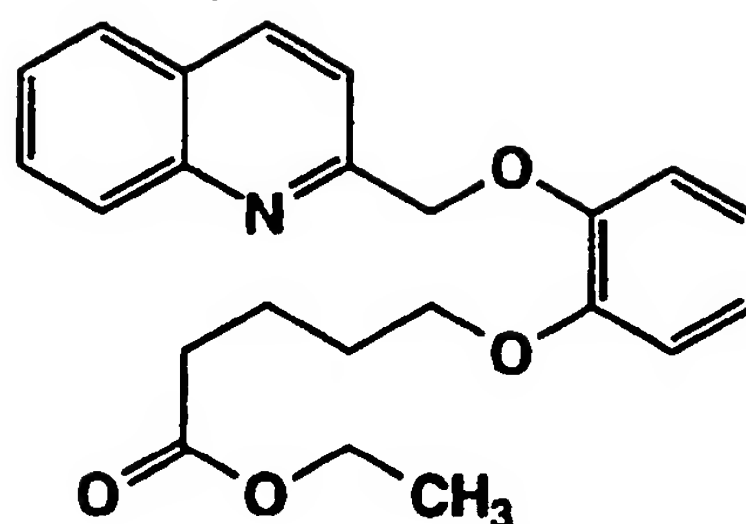


TLC: Rf 0.60 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.8, 1.2Hz), 6.81-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.09-4.19 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.18 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 1 (13)

5-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ペンタン酸・エチルエステル

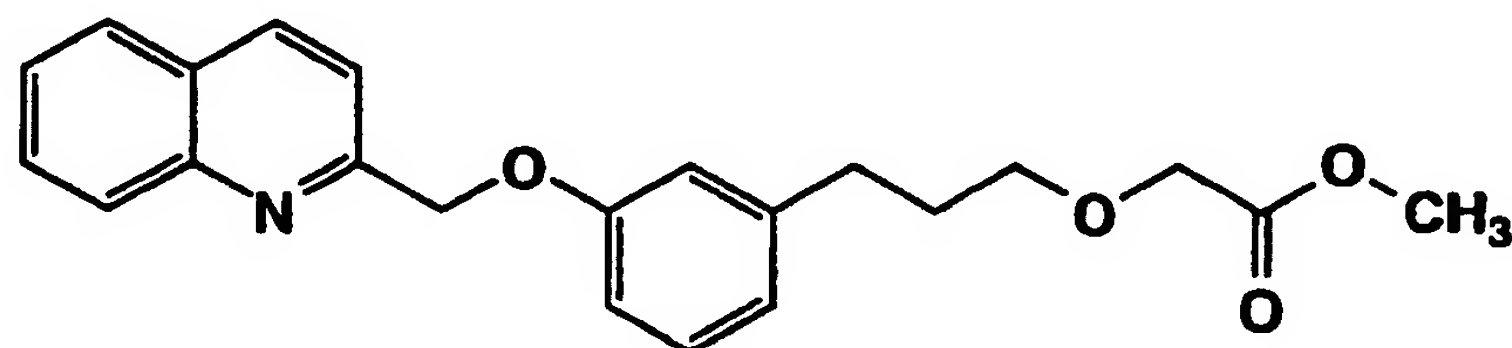


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 6.80-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.09 (2H, t, J=6.2Hz), 2.41 (2H, t, J=6.9Hz), 1.86-1.91 (4H, m), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz)。

実施例 1 (14)

2 - (3 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロポキシ) 酢
10 酸・メチルエステル

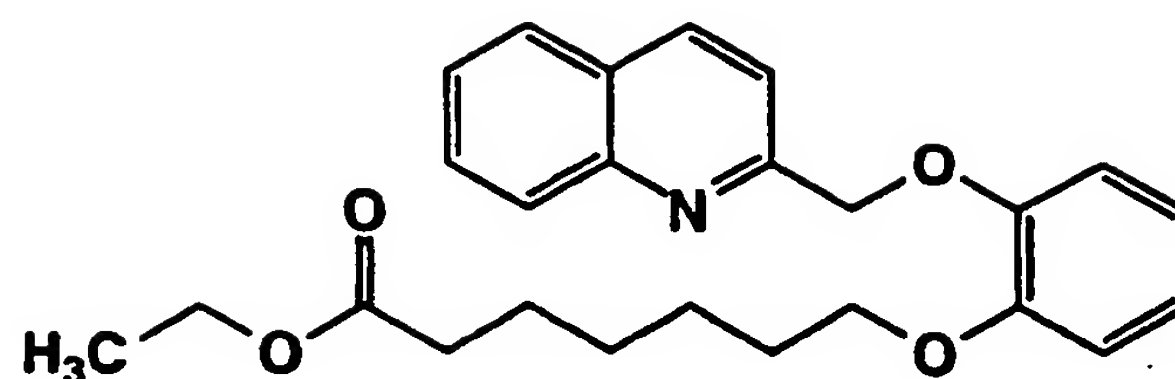


TLC: Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 6.65-6.92 (3H, m), 5.38 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=7.0Hz), 2.69 (2H, t, J=10.0Hz), 1.95 (2H, m)。

実施例 1 (15)

20 7 - (2 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェノキシ) ヘプタン酸・エチル
エステル

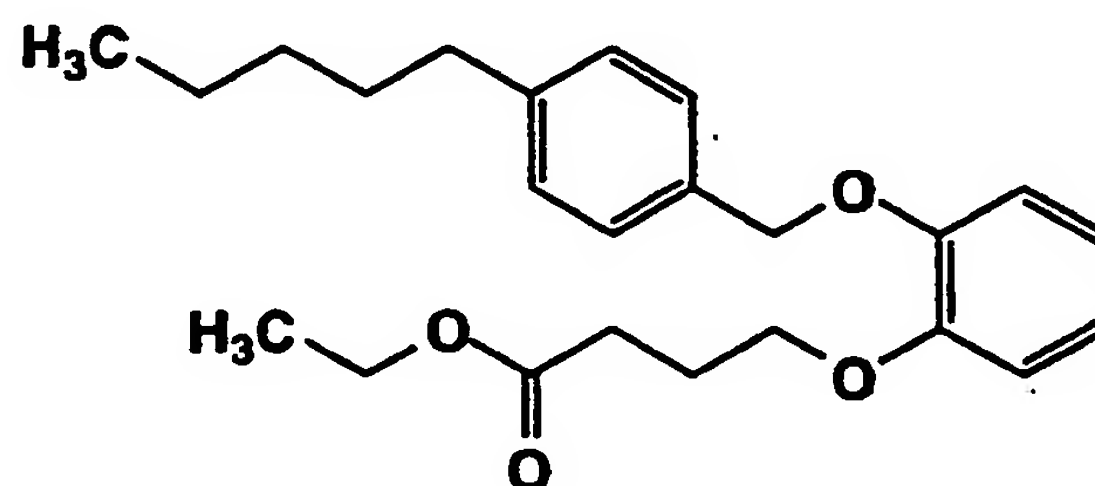


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.84 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 6.80-6.98 (4H, m), 5.44 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.06 (2H, t, J=6.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.4Hz), 1.87 (2H, tt, J=7.3, 7.3Hz), 1.35-1.74 (6H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

10 実施例 1 (16)

4 - (2 - (4 - ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ブタン酸・エチルエステル



15

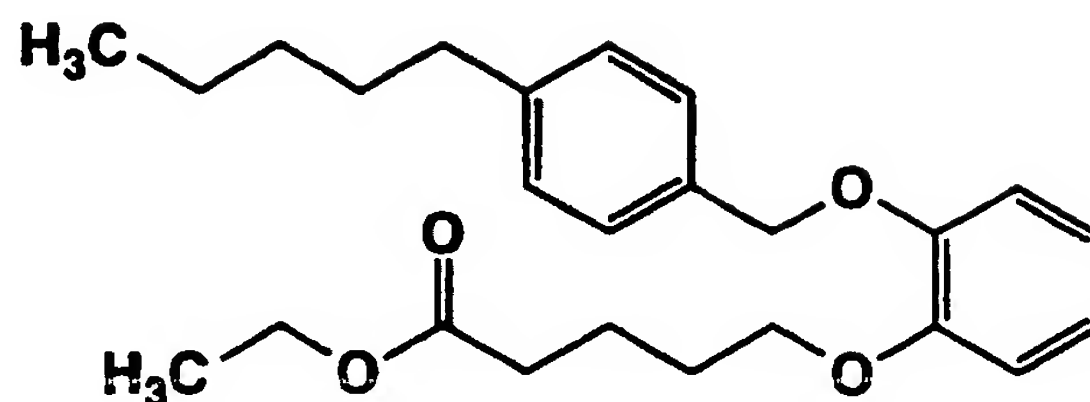
TLC: Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.84-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.4Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 2.60 (2H, t, J=7.3Hz), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.13 (2H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.26-1.37 (4H, m), 1.25 (3H, t, J=7.4Hz), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz)。
- 20

実施例 1 (17)

5 — (2 — (4 — ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ペンタン酸・エチル
エステル

5

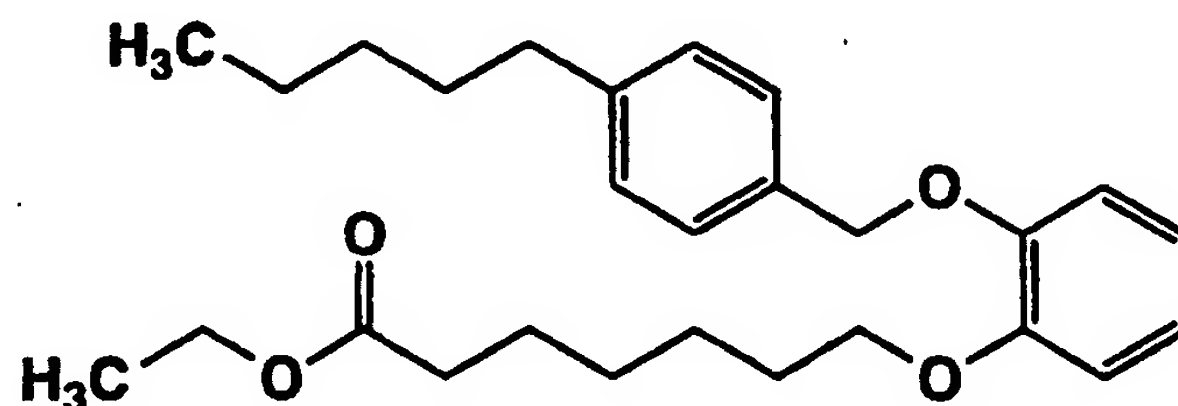


TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.04 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.39 (2H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.88 (4H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.28-1.37 (4H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

実施例 1 (18)

15 7 — (2 — (4 — ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ヘプタン酸・エチル
エステル



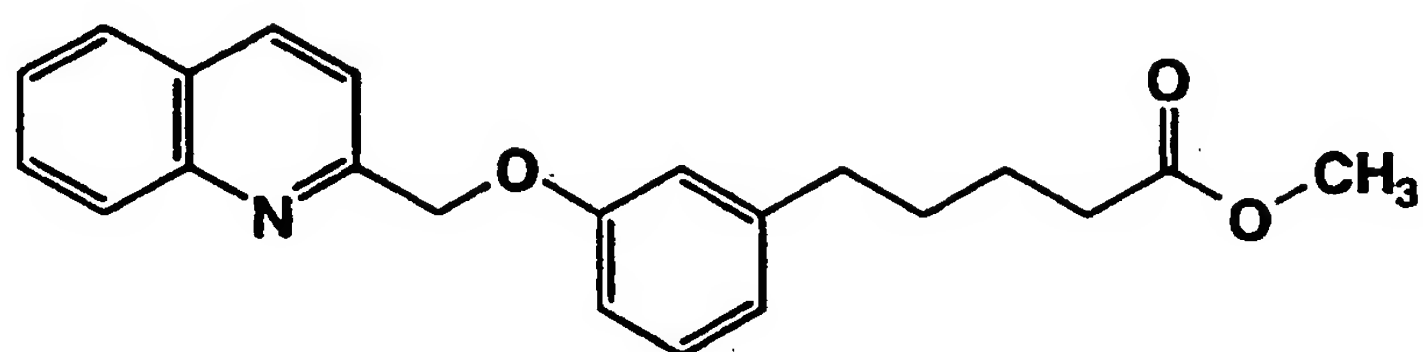
20 TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35 (2H, d, J=7.8Hz), 7.17 (2H, d, J=7.8Hz), 6.80-6.96 (4H, m),

m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60 (2H, t, J=7.7Hz), 2.29 (2H, t, J=7.5Hz), 1.24-1.90 (14H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

5 実施例 1 (19)

5 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸・メチルエステル



10

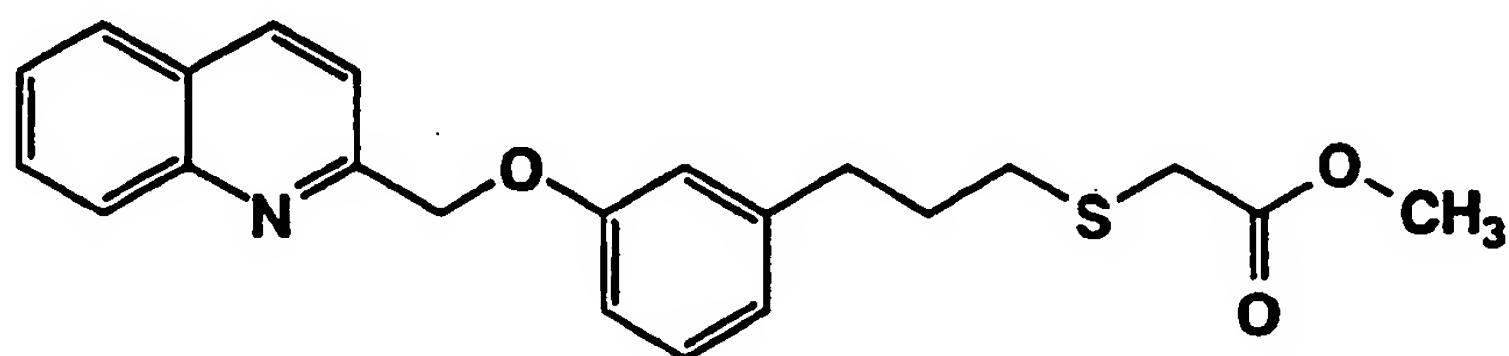
TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 6.74 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 6.90-6.75 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t-like), 2.30 (2H, t-like), 1.70-1.55 (4H, m)。

15

実施例 1 (20)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル



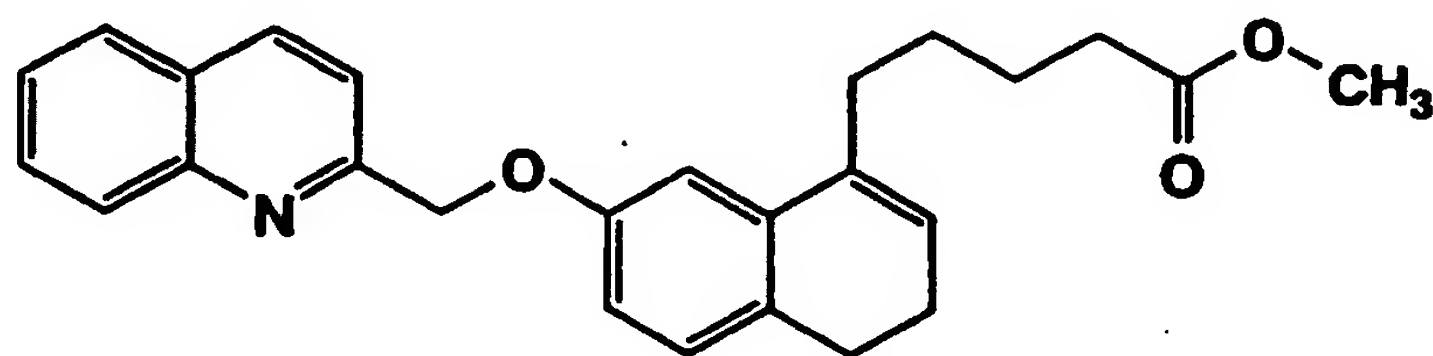
20

TLC: Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.78-6.88 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.20 (2H, s), 2.58-2.73 (4H, m), 1.90 (2H, t, J=7.5, 7.5Hz)。

実施例 1 (21)

5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

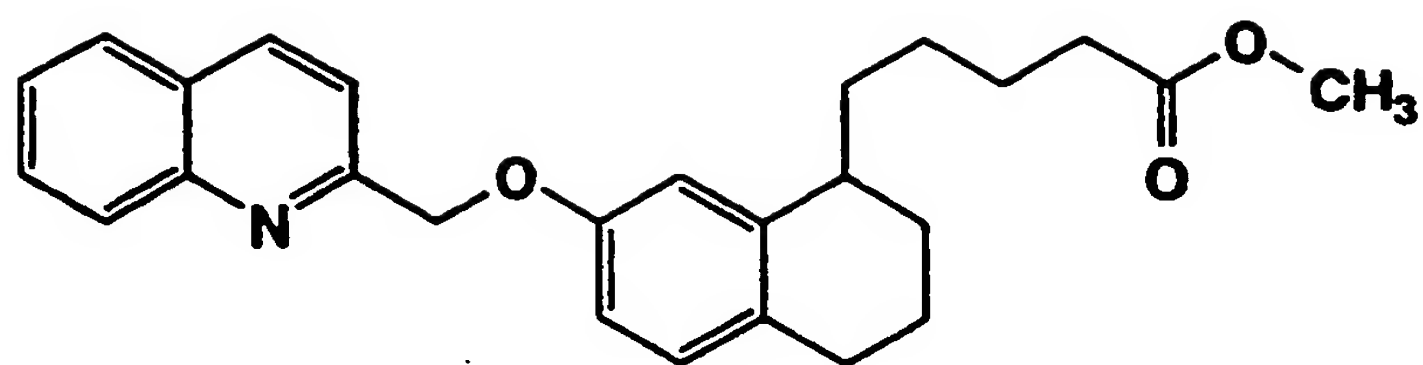


TLC: Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.0, 1.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 6.93 (1H, d, J=2.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.2, 2.6Hz), 5.85 (1H, dd, J=4.6, 4.6Hz), 5.39 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7.9Hz), 2.39 (2H, t, J=7.3Hz), 2.15-2.31 (4H, m), 1.41-1.70 (4H, m)。

実施例 1 (22)

5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

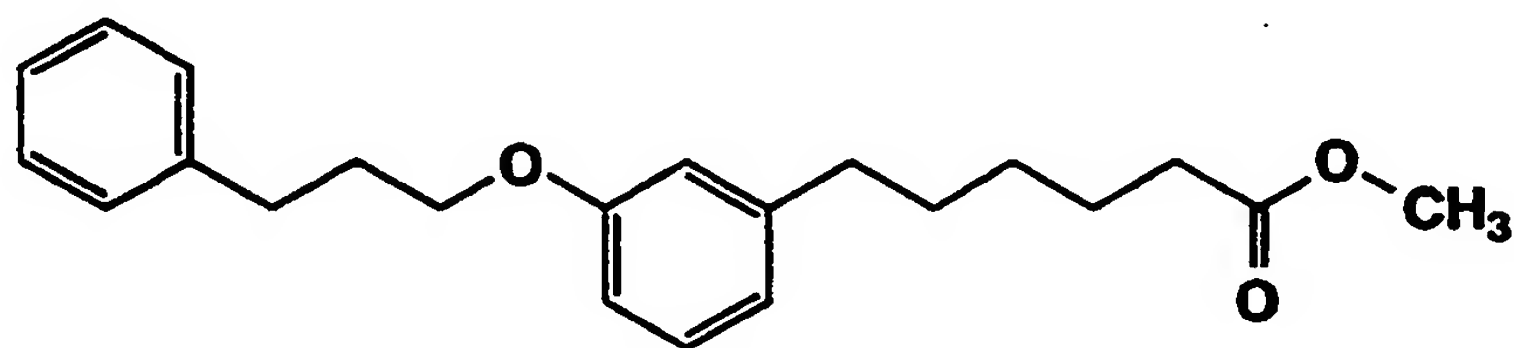


TLC: R_f 0.67 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 5.36 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.64-2.75 (3H, m), 2.27 (2H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.84 (10H, m)。

実施例 1 (23)

10 6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル

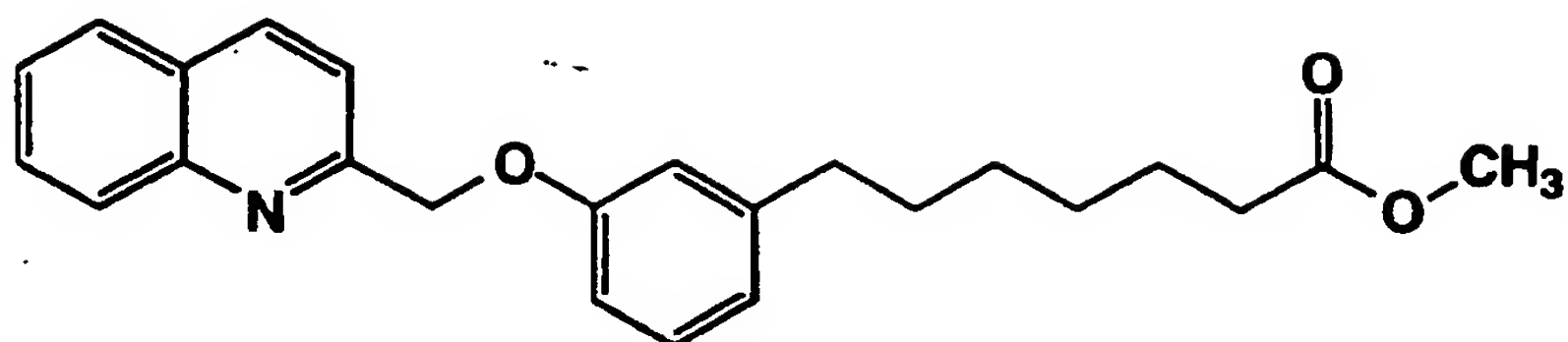


15 TLC: R_f 0.49 (クロロホルム: メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.10 (6H, m), 6.78-6.67 (3H, m), 3.95 (2H, t, J=6.5Hz), 3.66 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 2.10 (2H, m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.45-1.24 (2H, m)。

20 実施例 1 (24)

7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸・メチルエステル

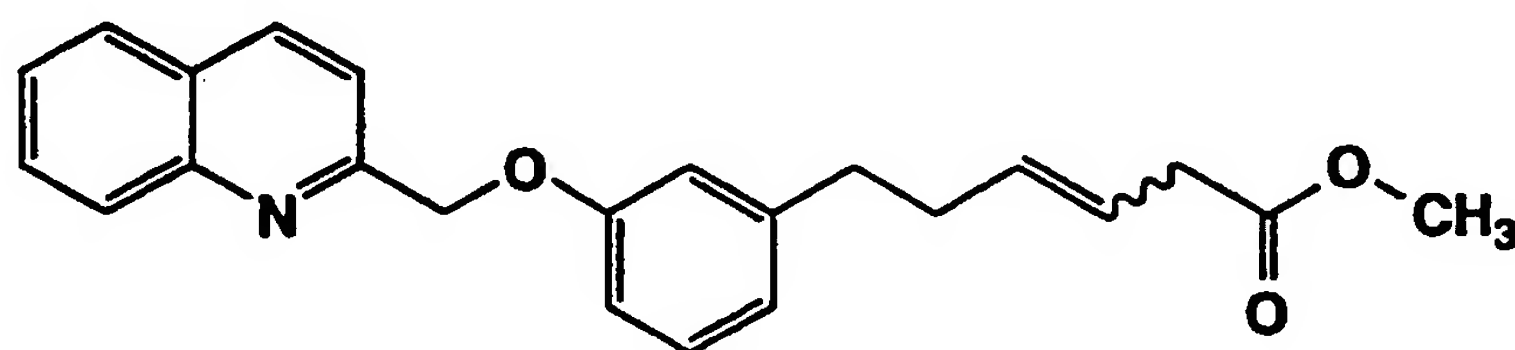


TLC: R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85-7.50 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.95-6.80 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m)。

実施例 1 (25)

- 10 (3 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 3 - ヘキセン酸・メチルエステル



- 15 TLC: R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

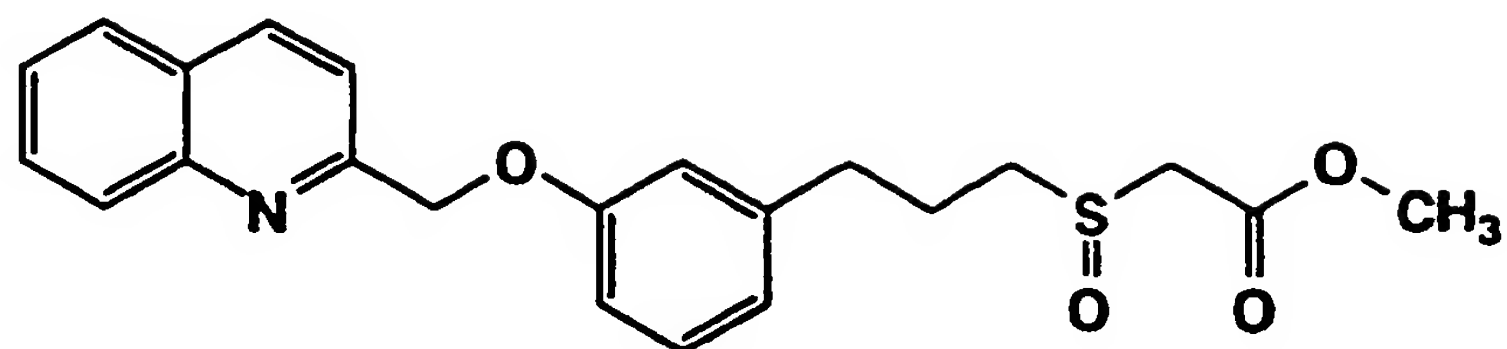
NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.45 (2H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.40-2.25 (2H, m)。

20

実施例 1 (26)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピル) スルフ

イニル) 酢酸・メチルエステル



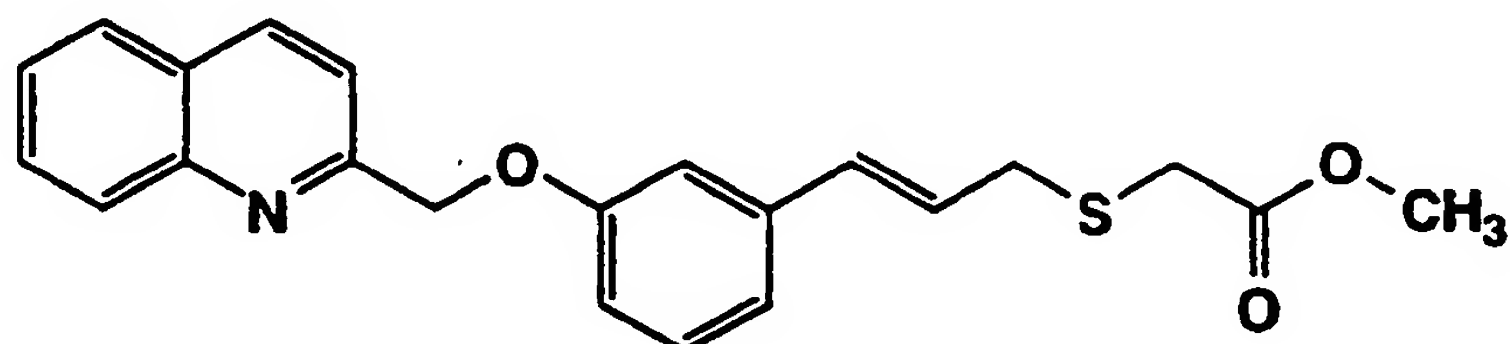
5 TLC: Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.6Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.22 (1H, m), 6.78-6.89 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.74-2.85 (4H, m), 2.12 (2H, tt, J=7.7, 7.7Hz)。

10

実施例 1 (27)

2-((2EZ)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸・メチルエステル



15

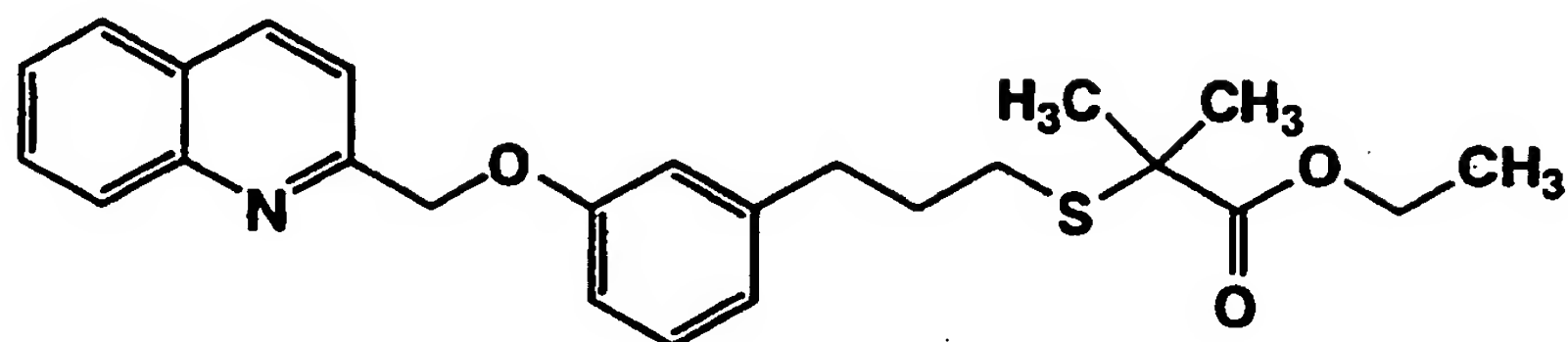
TLC: Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.10-6.85 (3H, m), 6.45 (1H, d, J=16.0Hz), 6.13 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.39 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.40 (2H, d, J=7.5Hz), 3.18 (2H, s)。

20

実施例 1 (28)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸・エチルエステル



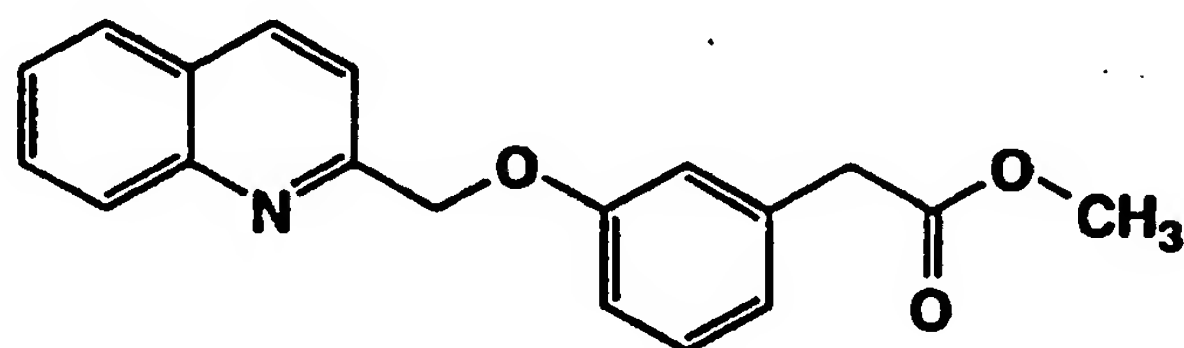
5

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 6.77-6.87 (3H, m), 5.37 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 2.57-2.70 (4H, m), 1.84 (2H, t, J=7.7, 7.7Hz), 1.49 (6H, s), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

10

実施例 1 (29)

2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸・メチルエステル



15

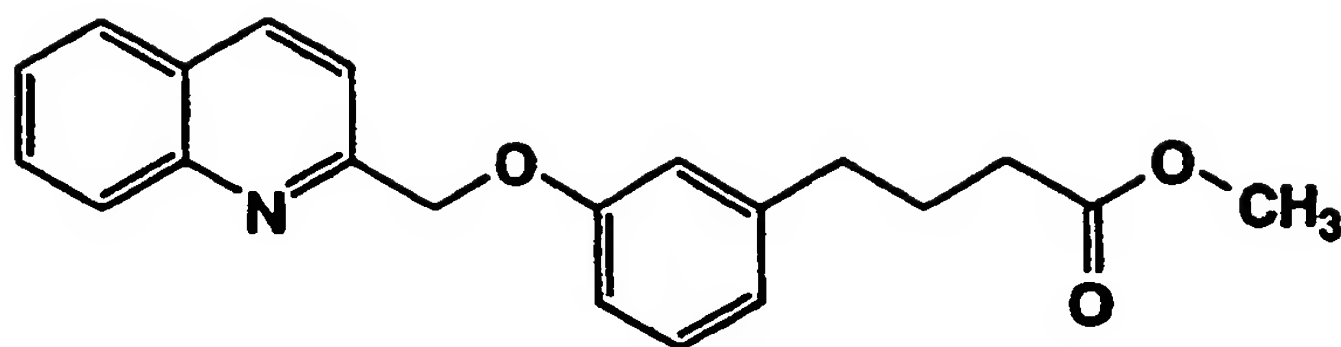
TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)。

20

実施例 1 (30)

4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル



5

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

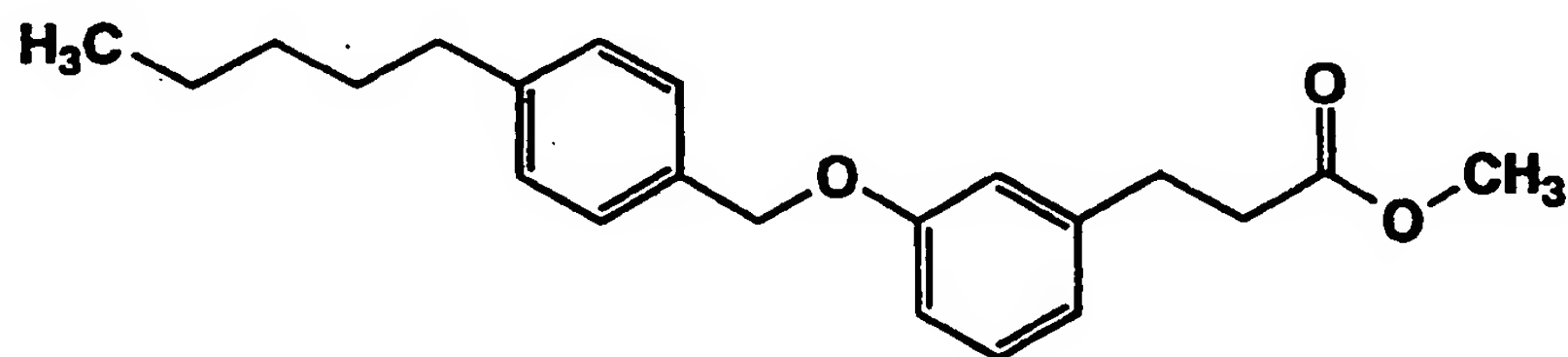
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H)。

10

実施例 1 (31)

3 - (3 - (4 -ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル

15



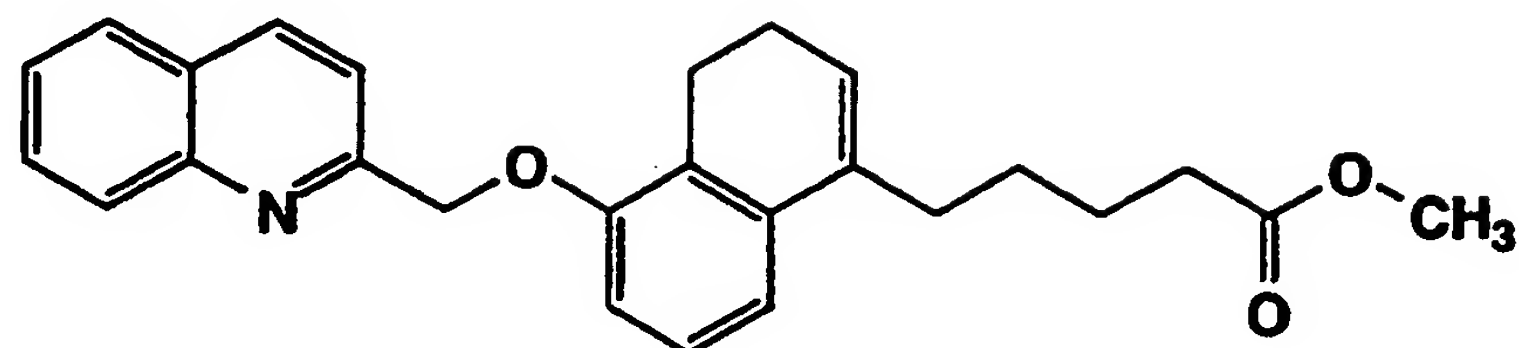
TLC: Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.02-7.36 (m, 5H), 6.78-6.83 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

実施例 1 (3 2)

5 — (5 — (キノリン—2—イルメトキシ) — 3, 4—ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル



5

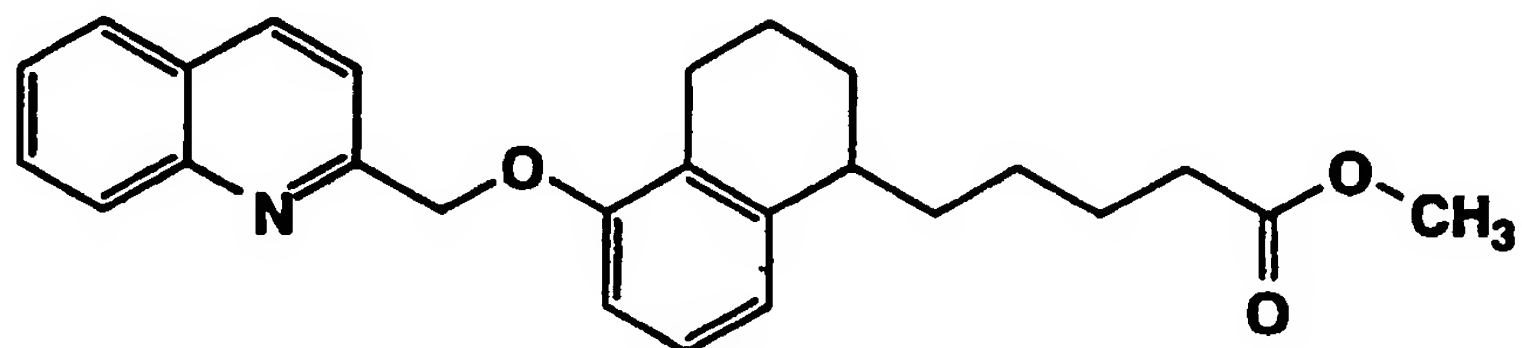
TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.80-1.45 (4H, m)。

10

実施例 1 (3 3)

15 5 — (5 — (キノリン—2—イルメトキシ) — 1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル



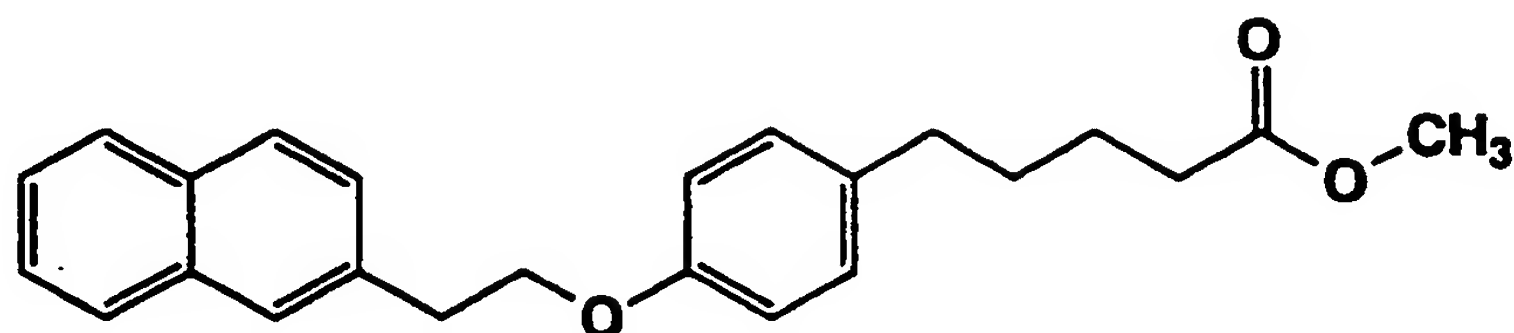
20 TLC: Rf 0.55 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0,

8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 3H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00-1.50 (10H, m)。

実施例 1 (34)

- 5 5-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン酸・メチルエステル

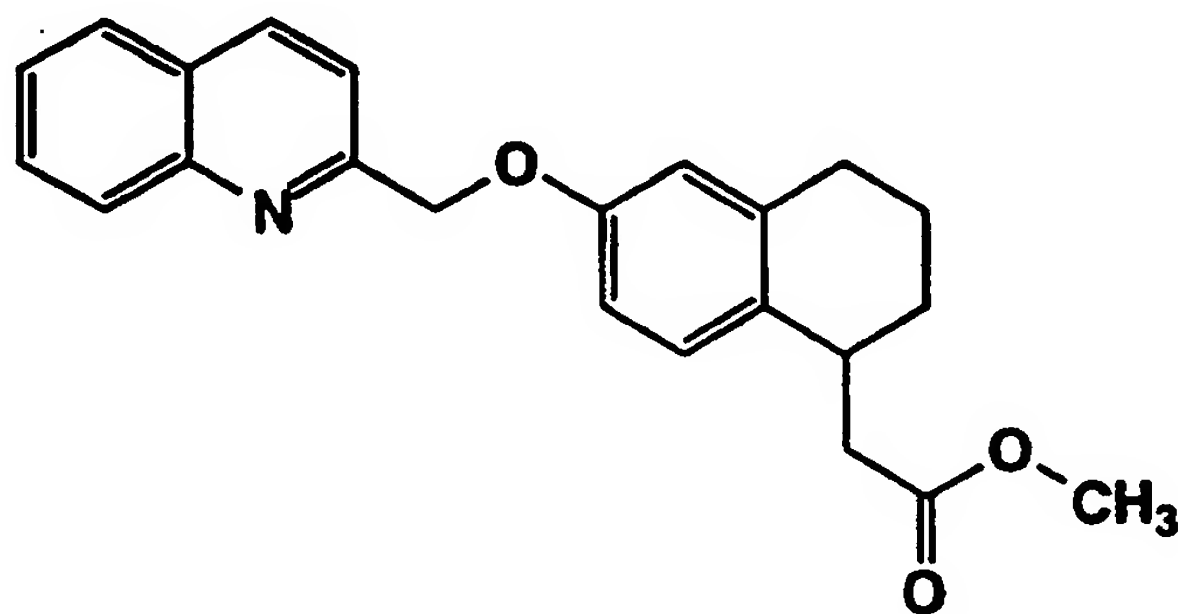


- 10 TLC: Rf 0.69 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.85-7.70 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.75-1.50 (m, 4H)。

15 実施例 1 (35)

- 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸・メチルエステル

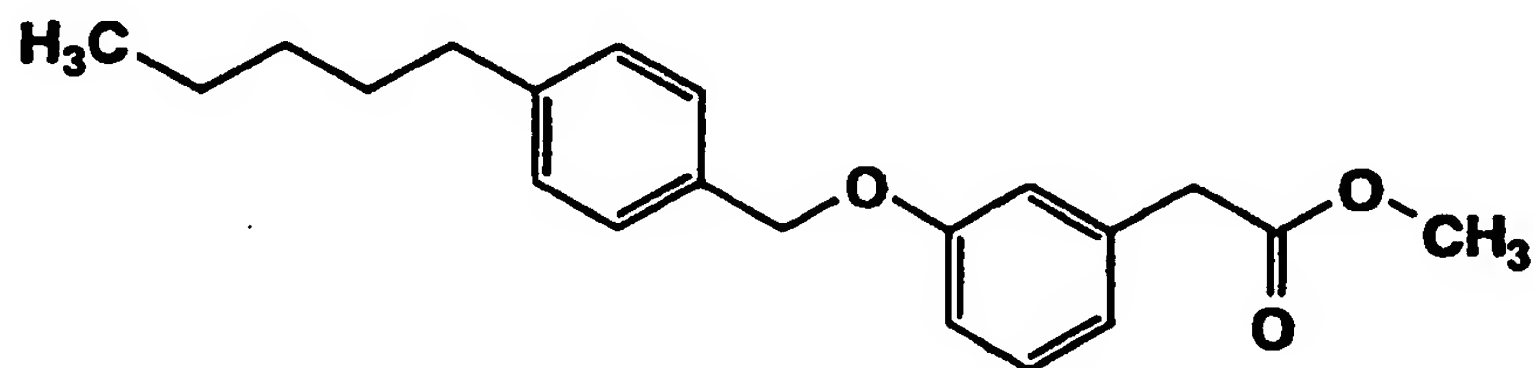


TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 2.00-1.60 (m, 4H)。

実施例 1 (3 6)

2 - (3 - (4 - ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) 酢酸・メチルエステル
10 ル

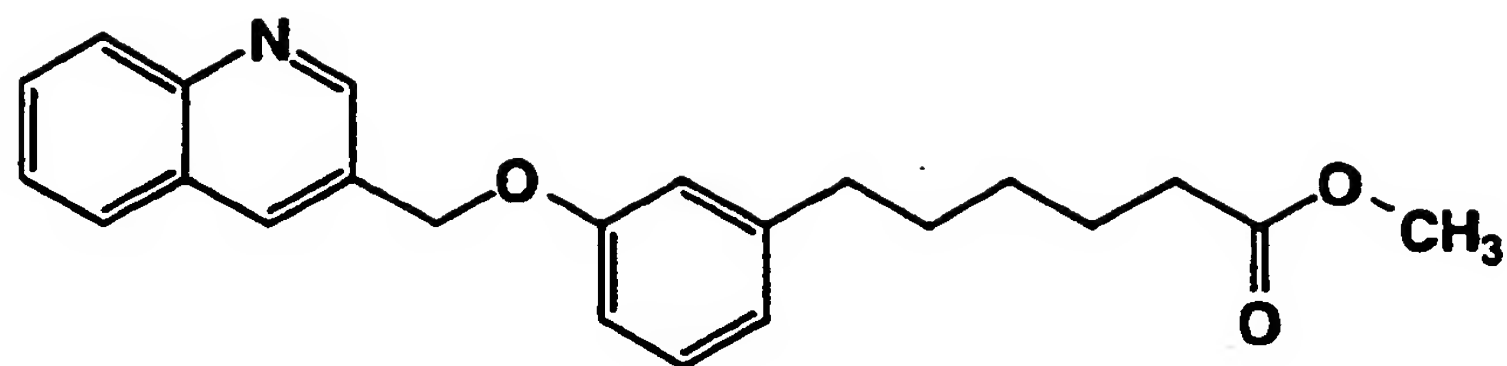


TLC: Rf 0.91 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.15 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H)。

実施例 1 (3 7)

20 6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

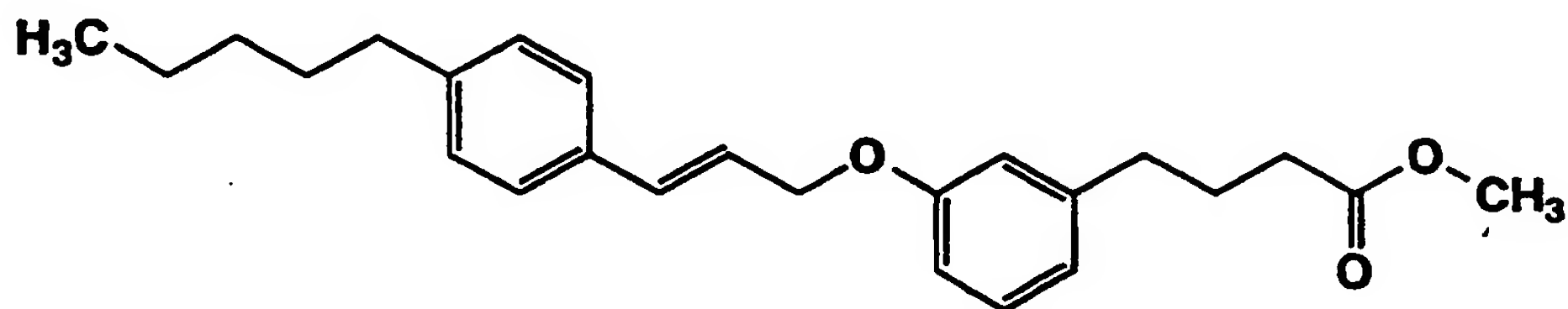


TLC: Rf 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.00 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.14 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 8.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.5, 8.0Hz), 7.23 (1H, m), 6.91-6.78 (3H, m), 5.26 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.54 (4H, m), 1.47-1.26 (2H, m)。

実施例 1 (38)

10 4-(3-(2-(4-(ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエステル

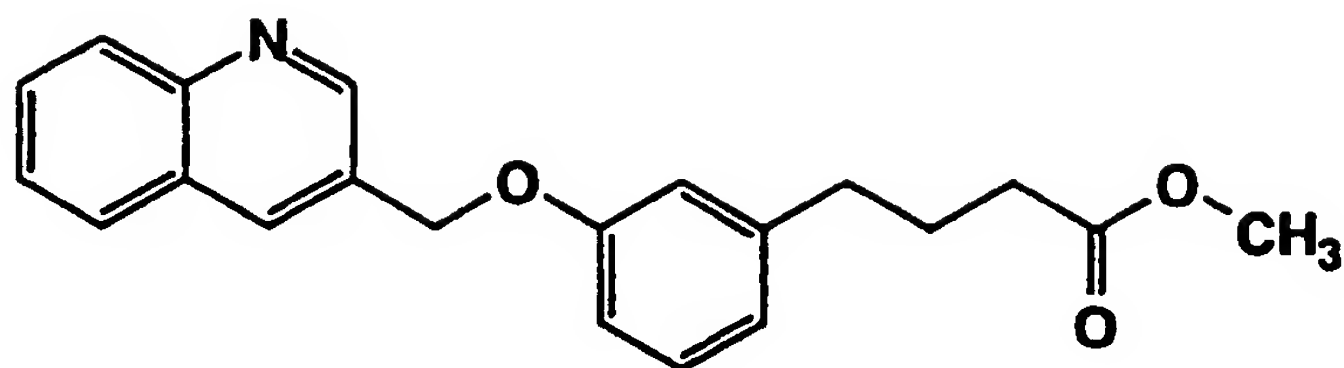


15 TLC: Rf 0.74 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例 1 (39)

4- (3- (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル



5

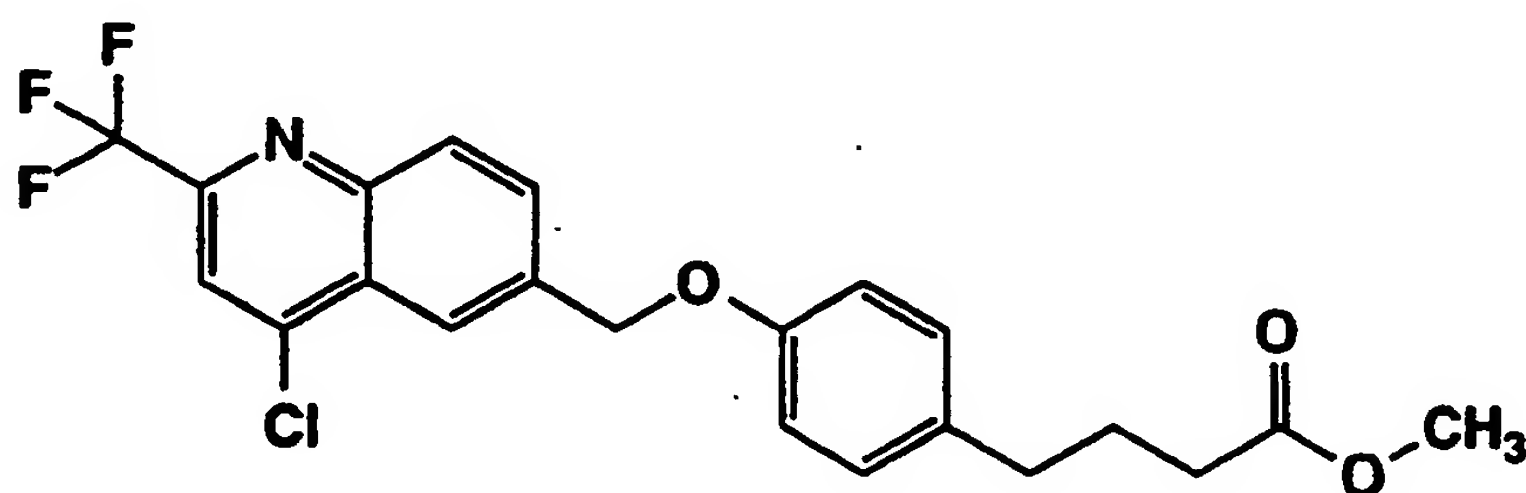
TLC: Rf 0.84 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 3H), 5.26 (s, 2H),
 10 3.67 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H)。

実施例 1 (40)

4- (4- (4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル

15



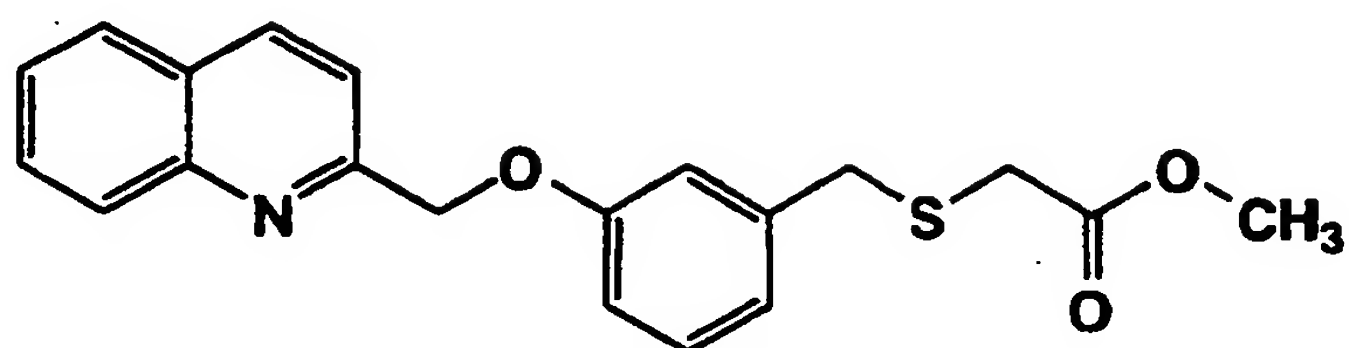
TLC: Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

5.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H)。

実施例 1 (4 1)

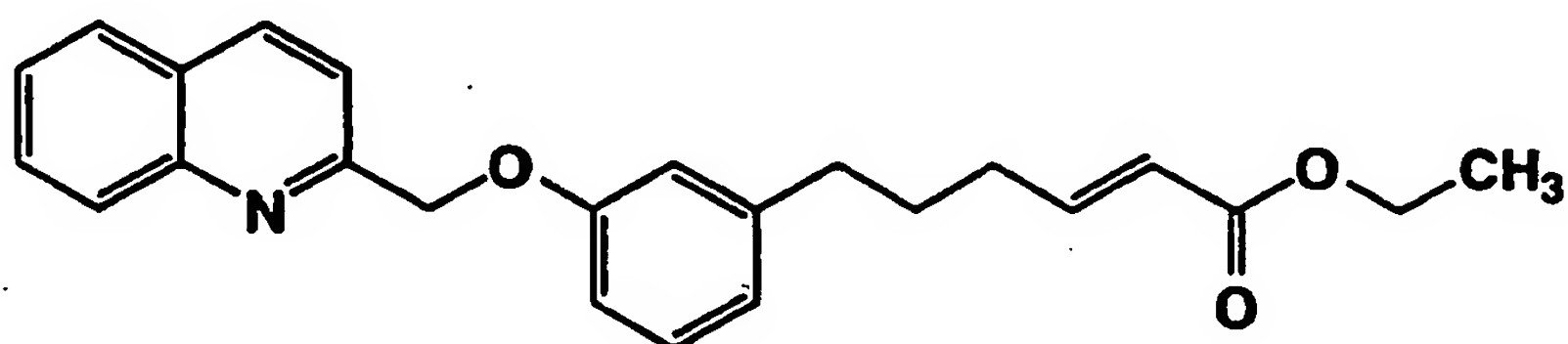
- 5 2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル



- 10 NMR (CDCl_3): δ 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.83-7.03 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (s, 2H)。

実施例 1 (4 2)

- 15 (2E) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサ-2-エン酸・エチルエステル



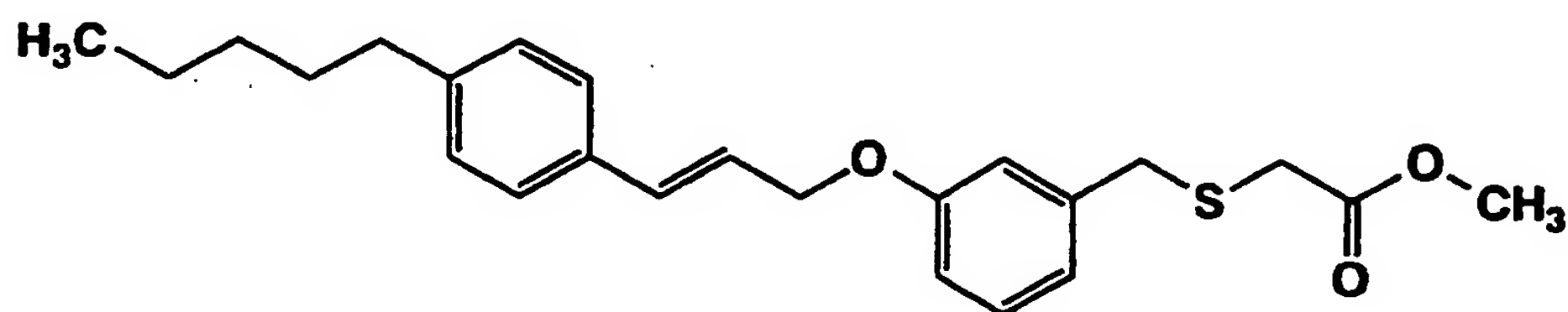
- 20 TLC: R_f 0.58 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);
NMR (CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J =$

8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.18 (dt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

5

実施例 1 (43)

2 - (3 - ((2E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル



10

TLC: R_f 0.57 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1);

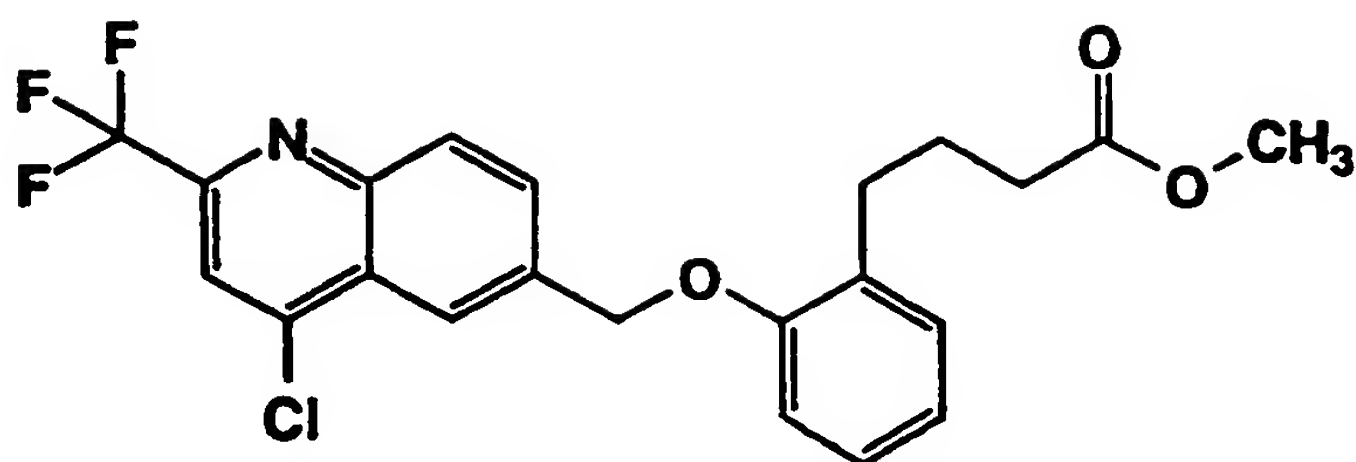
NMR (CDCl₃): δ 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.83-6.95 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.36 (dt, $J = 16.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

15

実施例 1 (44)

4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル

20

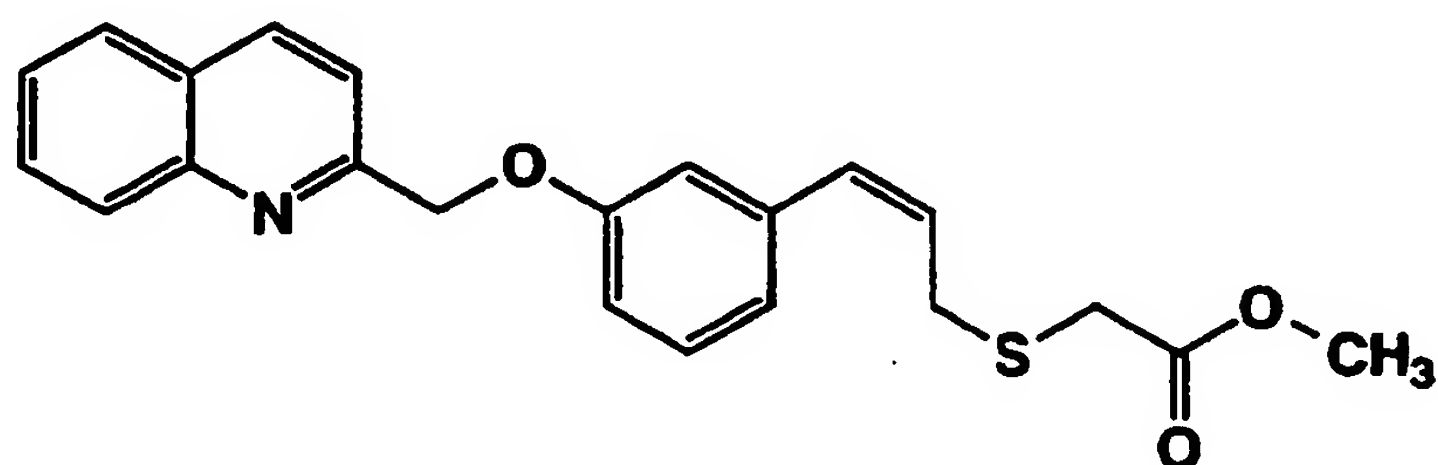


TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

実施例 1 (45)

- 10 2 - ((2 Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸・メチルエステル

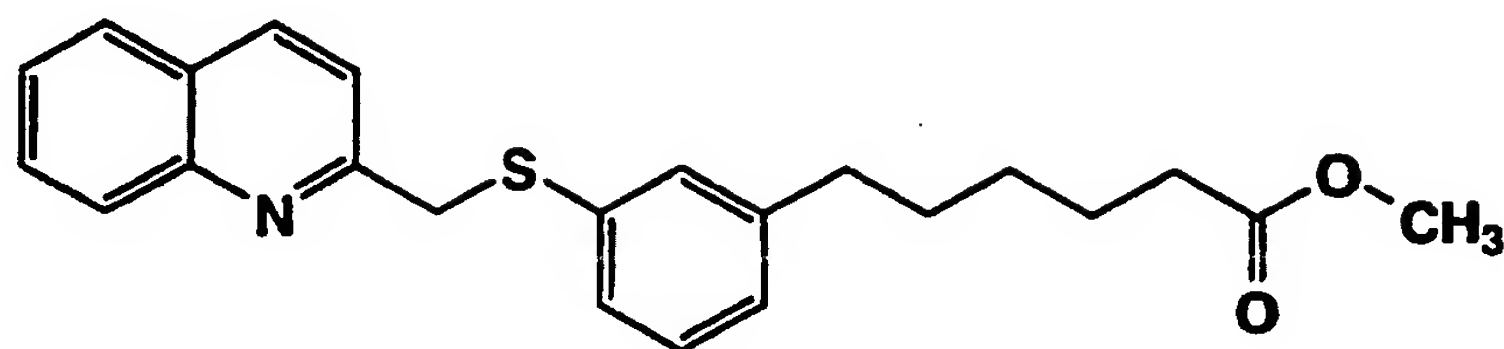


- 15 TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;
- NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H),
- 20 5.71 (dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (dd J = 8.0, 1.5 Hz,

2H), 3.16 (s, 2H)。

実施例 1 (46)

6 - (3 - (キノリン-2-イルメチルチオ) フェニル) ヘキサン酸・メチル
5 エステル



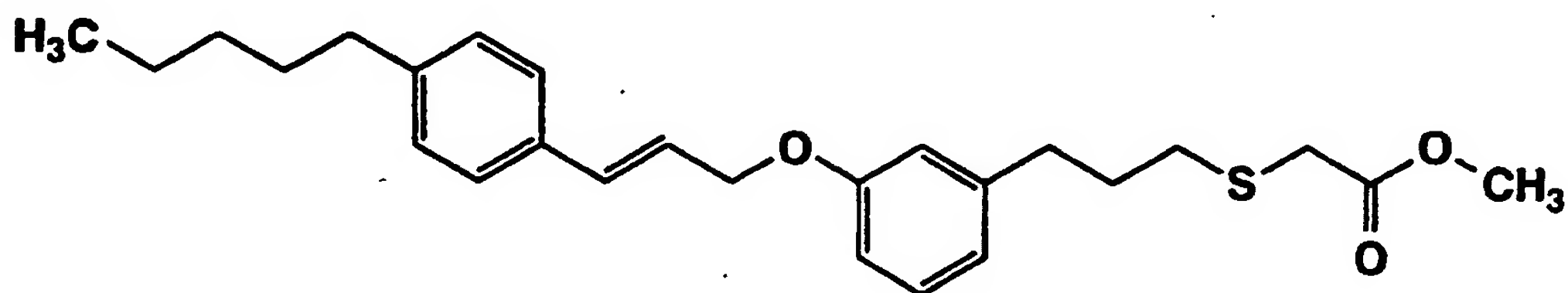
TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.5, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.94 (ddd, J = 7.0, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.27 (m, 2H)。

15

実施例 1 (47)

2 - (3 - (3 - ((2E) - 3 - (4-ペンチルフェニル) - 2-プロペニルオキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル



20

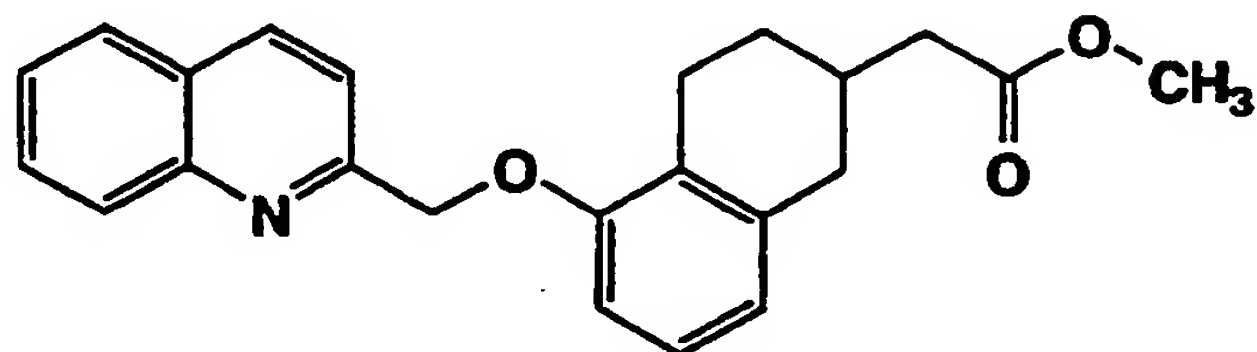
TLC: Rf 0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67-6.80 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5

実施例 1 (48)

2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) 酢酸・メチルエステル



10

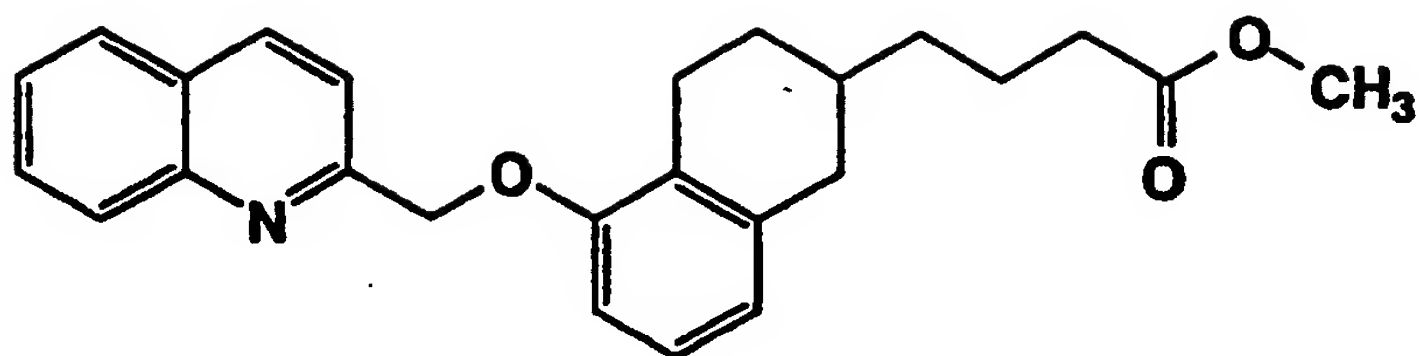
TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.15-1.95 (m, 8H), 1.56 (m, 1H)。

15

実施例 1 (49)

20 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) ブタン酸・メチルエステル



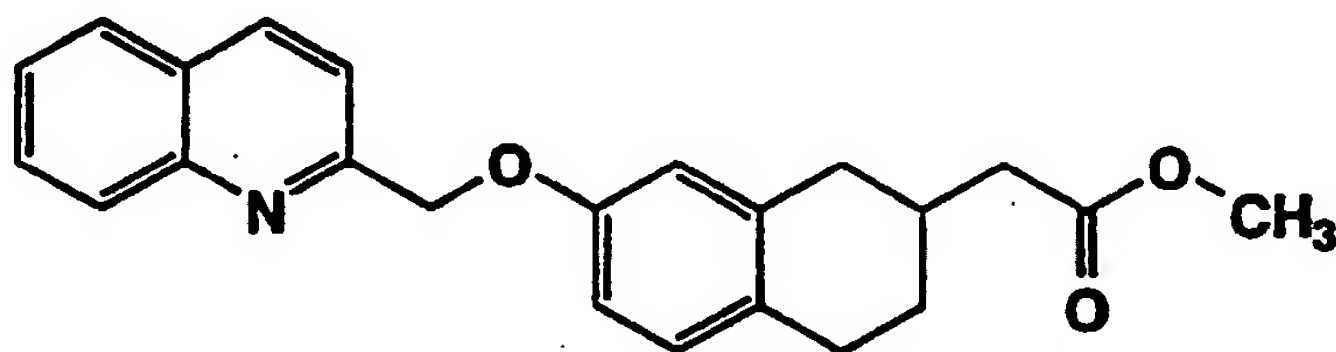
TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82
 5 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.15-2.60 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-1.30 (m, 3H)。

10

実施例 1 (50)

2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - イル) 酢酸・メチルエステル



15

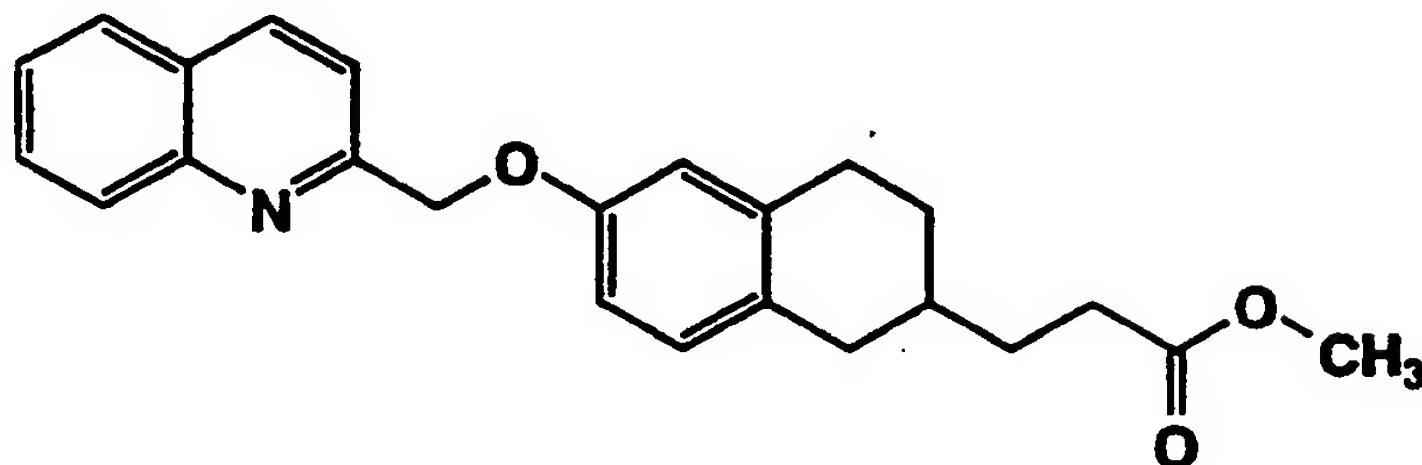
TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.81
 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz,
 20 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.55-2.10 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)。

実施例 1 (5 1)

3 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) プロパン酸・メチルエステル

5



TLC: Rf 0.88 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

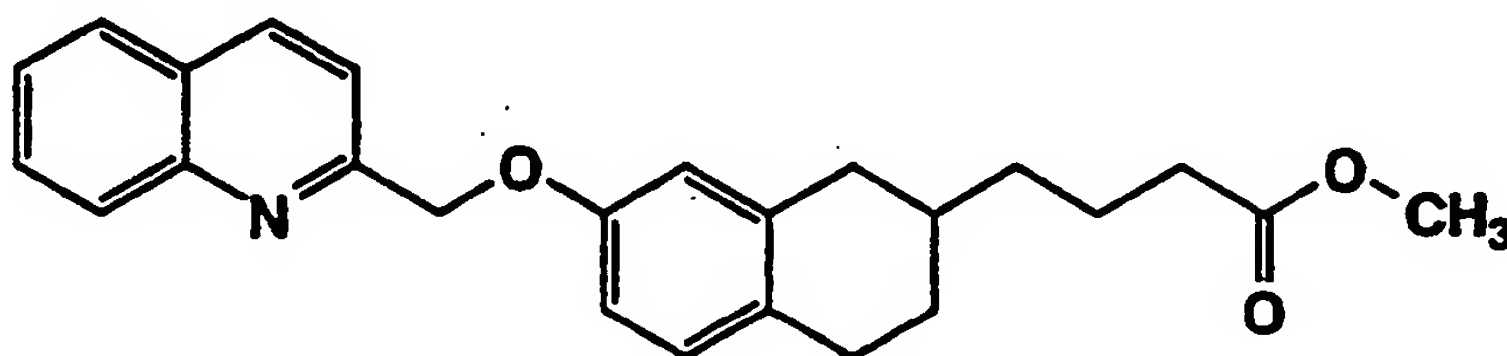
NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82

10 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)。

15

実施例 1 (5 2)

4 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) ブタン酸・メチルエステル



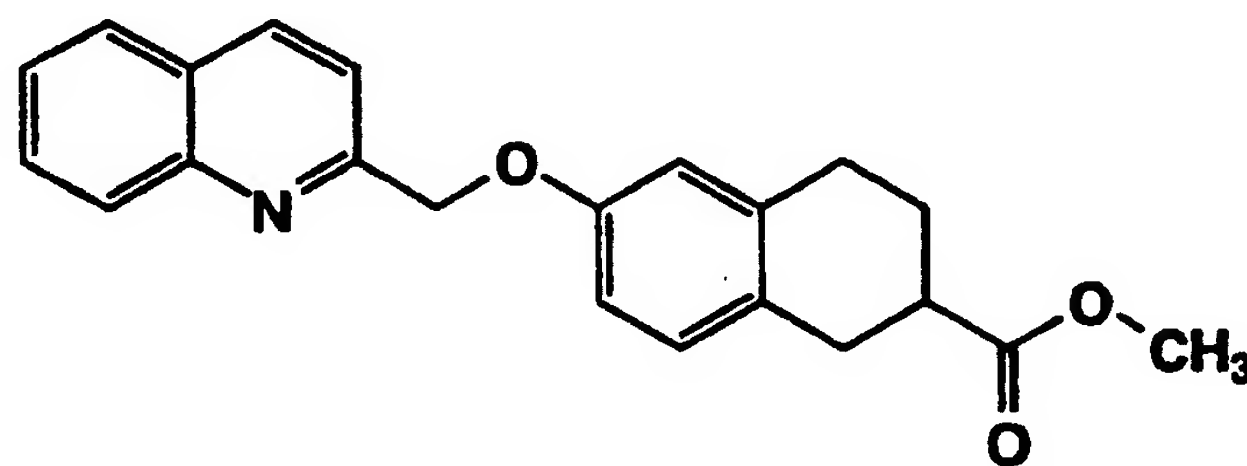
20

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 3H)。

実施例 1 (53)

- 10 6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸・メチルエステル

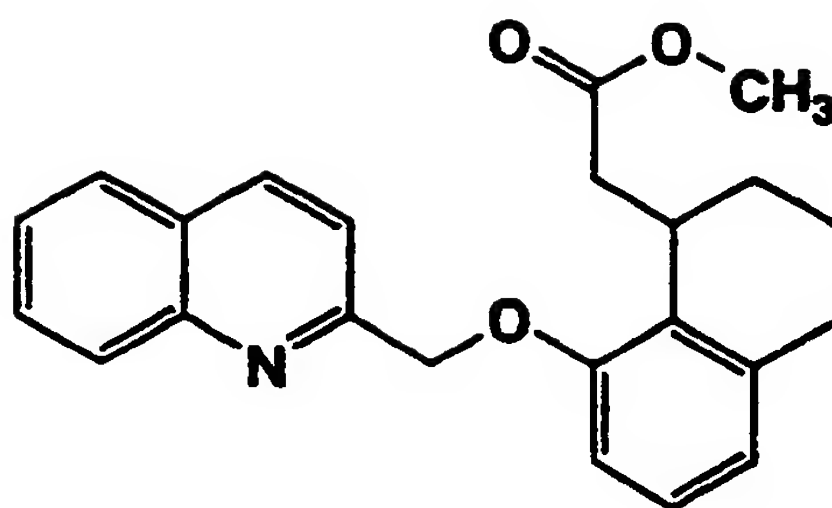


- 15 TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.05-2.60 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

実施例 1 (54)

- 2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル) 酢酸・メチルエステル



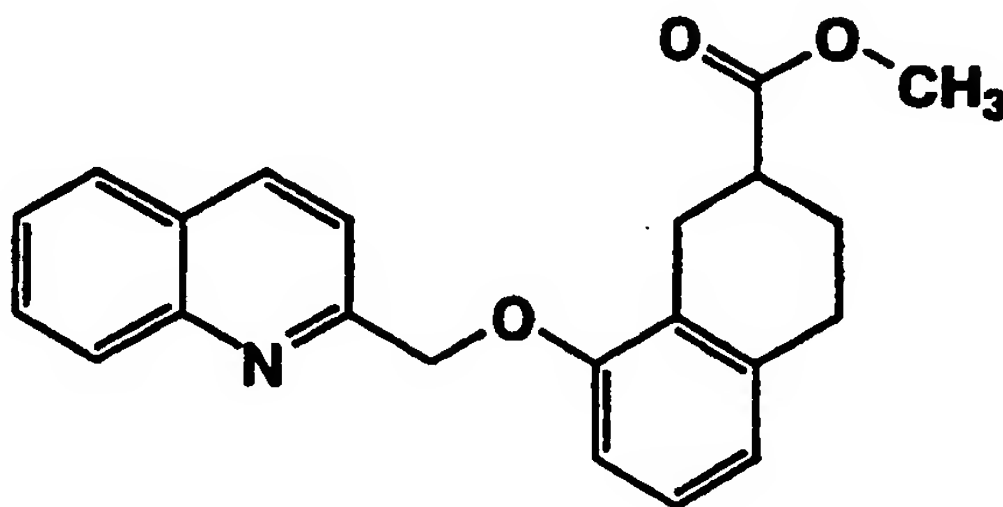
TLC: Rf 0.43 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H),
- 10 1.95-1.75 (m, 4H)。

実施例 1 (55)

8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸・メチルエステル

15



TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル: ヘキサン=1:3);

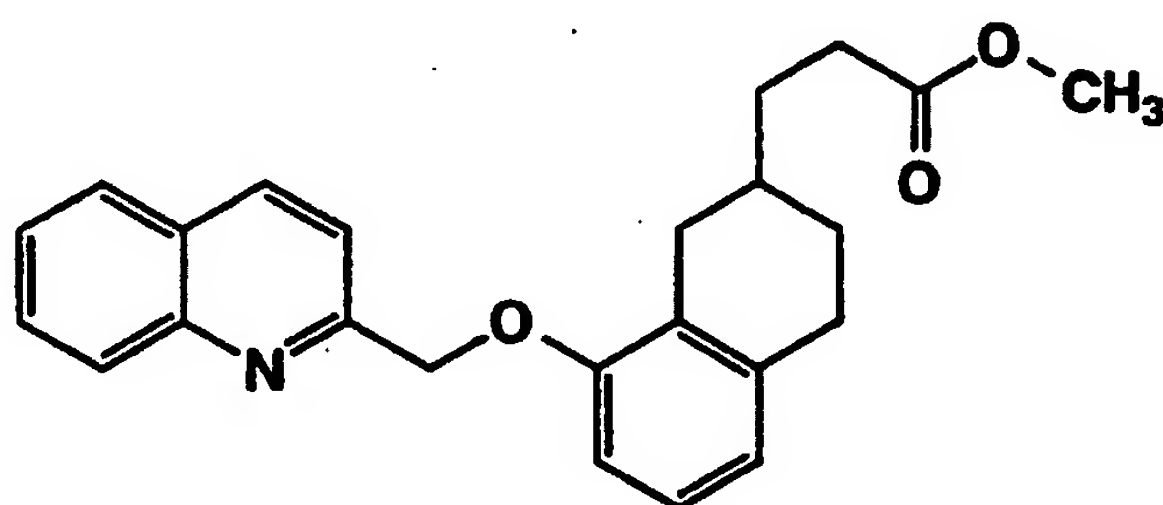
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83

(dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

5

実施例 1 (56)

3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸・メチルエステル



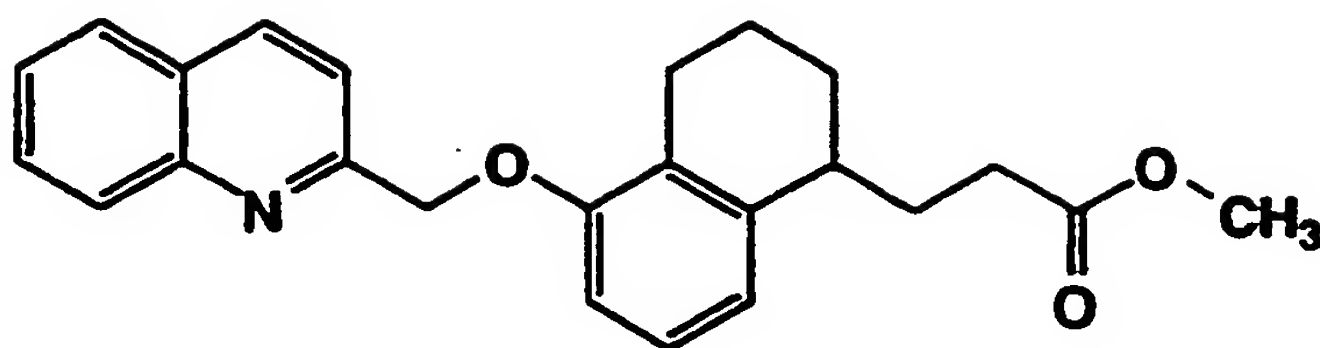
10

TLC: R_f 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31 (dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 1H)。

20 実施例 1 (57)

3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸・メチルエステル

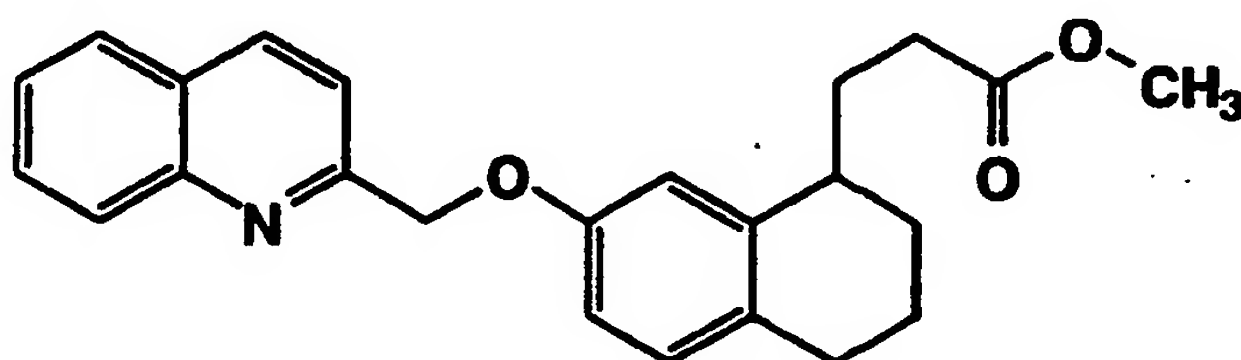


TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.43 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20-1.60 (m, 6H)。

10 実施例 1 (58)

3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸・メチルエステル



15

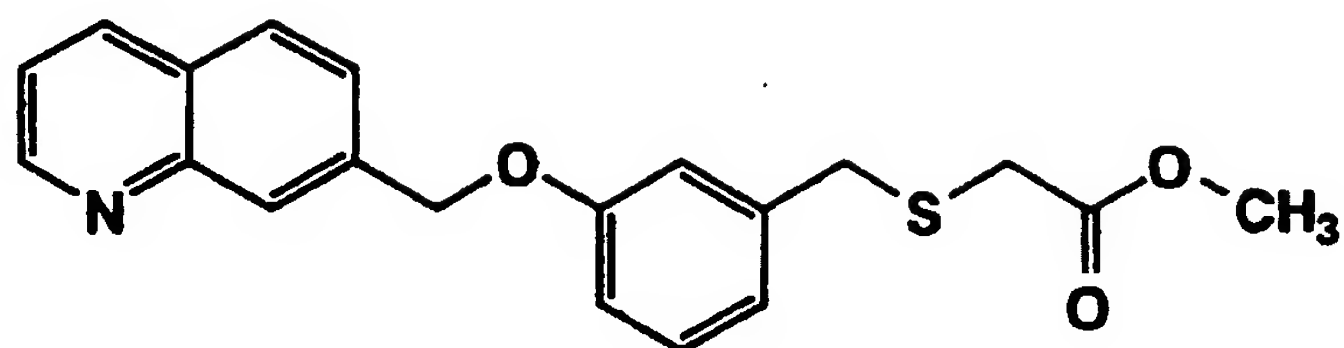
TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 15.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 15.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.20-1.55 (m, 6H)。

実施例 1 (59)

2 - (3 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル

5



TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

MS (APCI, Pos. 40 V): 354 (M+H)⁺.

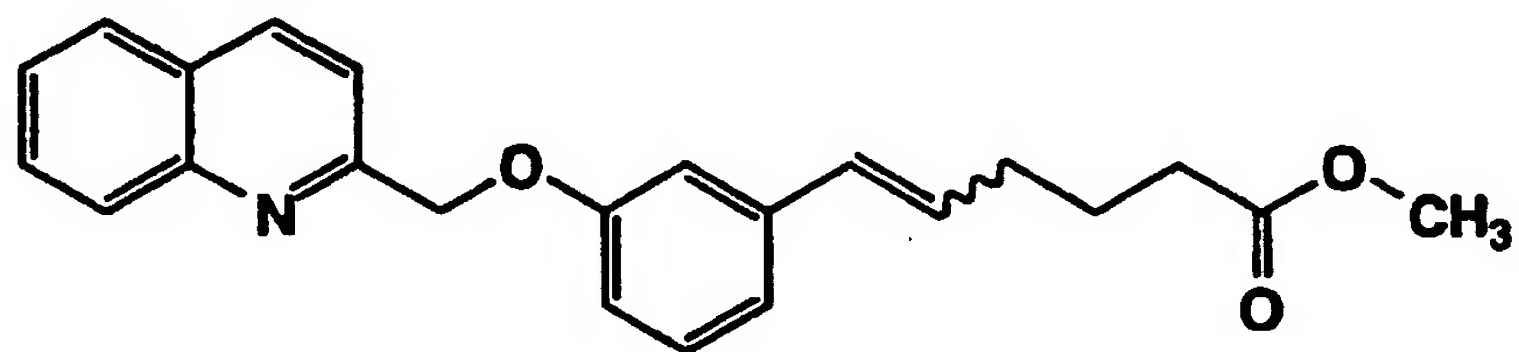
10

実施例 2 ~ 2 (2)

参考例 3 で製造した化合物またはその誘導体を参考例 5 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

15 実施例 2

(5 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



20

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

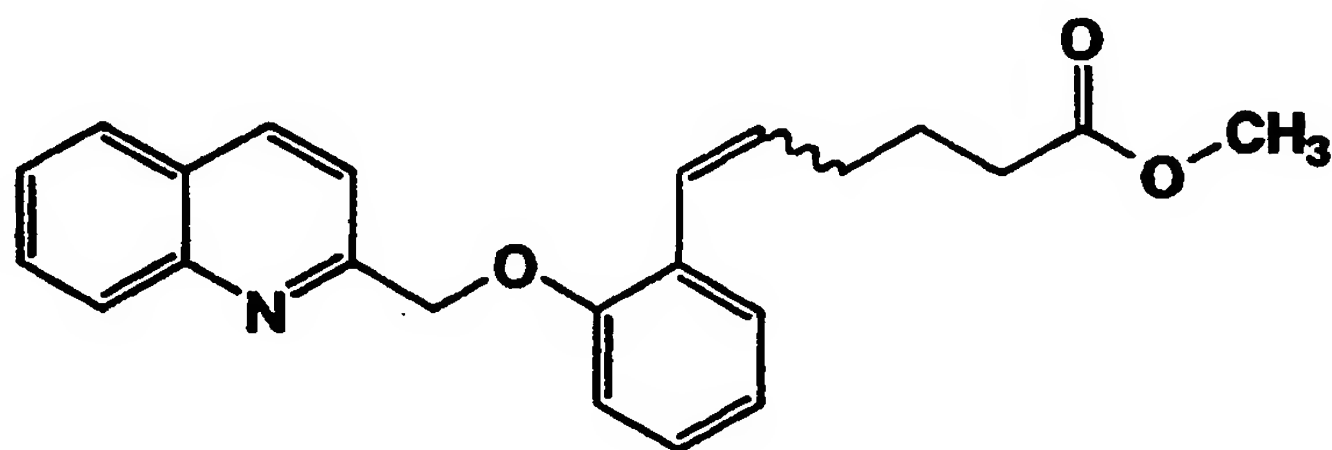
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, d,

J=8.2 Hz), 7.76 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=15.6, 7.8 Hz), 7.06-6.82 (3H, m), 6.42 (1/2H, d, J=15.8 Hz), 6.40 (1/2H, d, J=10.0 Hz), 6.16 (1/2H, dt, J=6.6, 15.8 Hz), 5.58 (1/2H, dt, J=7.4, 10.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.66 and 3.63 (3H, s), 2.40-2.16 (4H, m), 1.89-1.63 (2H, m)。

5

実施例 2 (1)

(5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



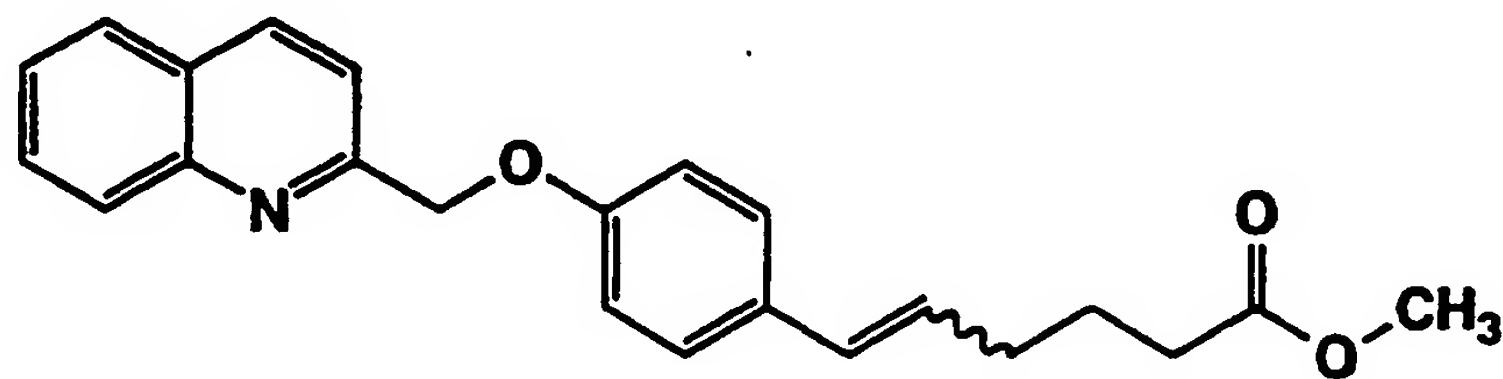
10

TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

MS (apci; Pos., 40 V): 362 (M+H)⁺。

15 実施例 2 (2)

(5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



20

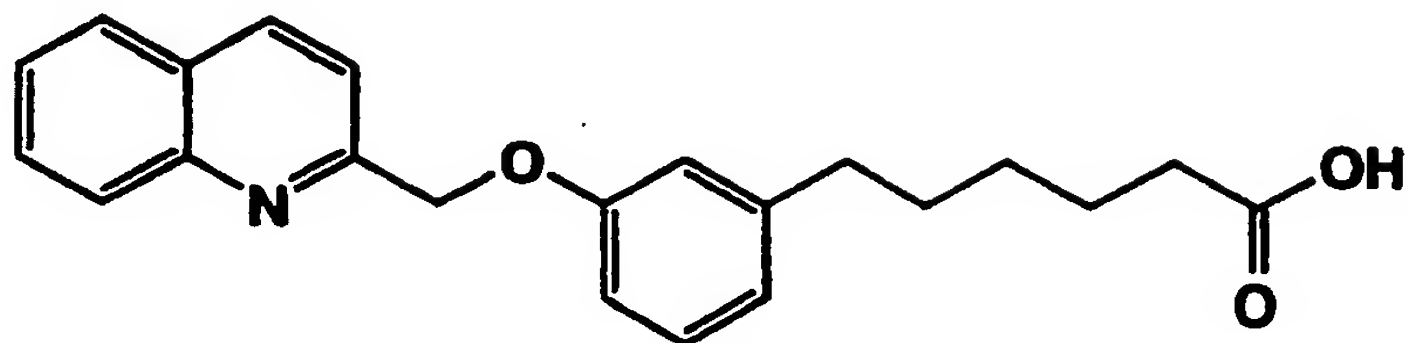
TLC: Rf 0.62 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

MS (apci, Pos., 40 V): 362 (M+H)⁺.

実施例 3

6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5



実施例 1 で製造した化合物 (4.69 g) のメタノール (130 ml) 溶液に、氷冷
下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml) を加え、1 時間還流した。反応混
10 合溶液を 2 N 塩酸 (21 ml) で中和した後、減圧下メタノールを留去し、酢酸
エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する
本発明化合物 (3.79 g) を得た。

15 TLC: R_f 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.85 (3H,
m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 5.40 (2H, s),
2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.33 (2H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.78 (4H, m), 1.31-1.42 (2H, m)。

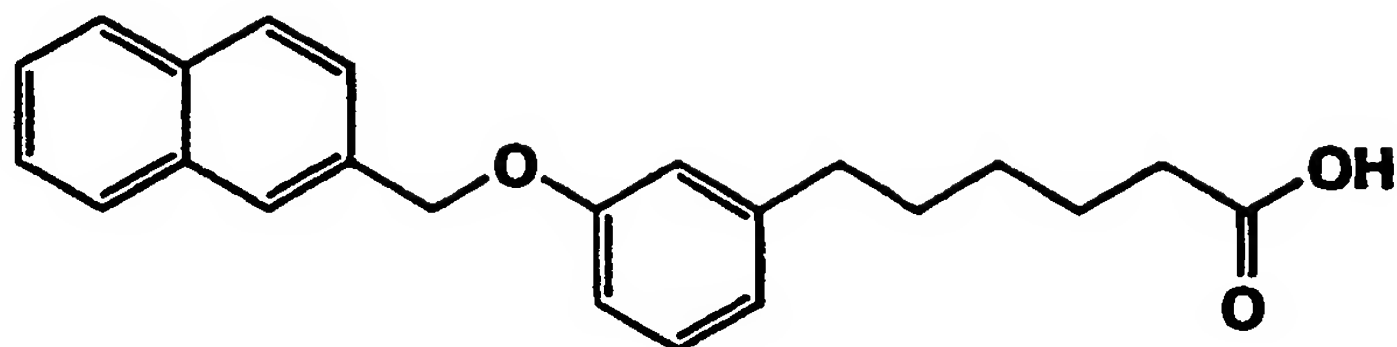
20 実施例 3 (1) ~ 3 (60)

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (39)、実施例 1 (41) ~ 実施例 1 (43)、
実施例 1 (45) ~ 実施例 1 (59) および実施例 2 ~ 2 (2) で製造した化
合物を、実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物
を得た。

実施例 3 (1)

6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5

TLC: R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;NMR (CDCl₃): δ 7.92-7.78 (4H, m), 7.58-7.42 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-

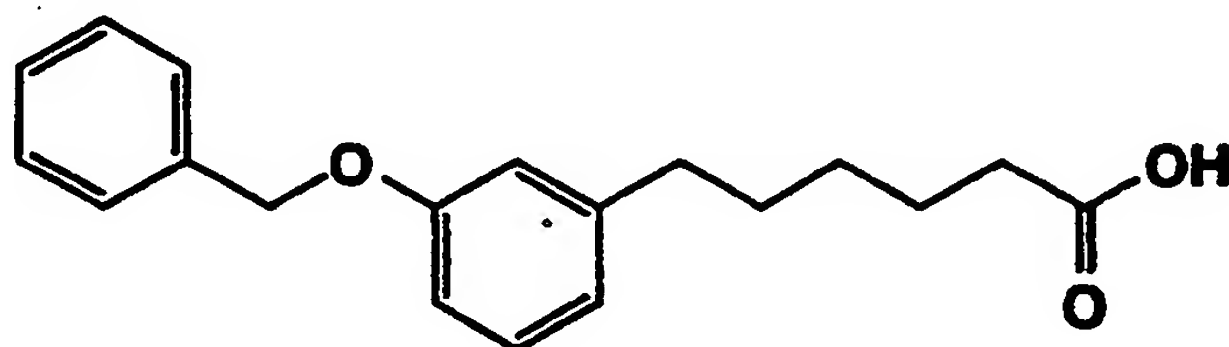
6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.33 (2H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.52

10 (4H, m), 1.46-1.22 (2H, m)。

実施例 3 (2)

6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸

15

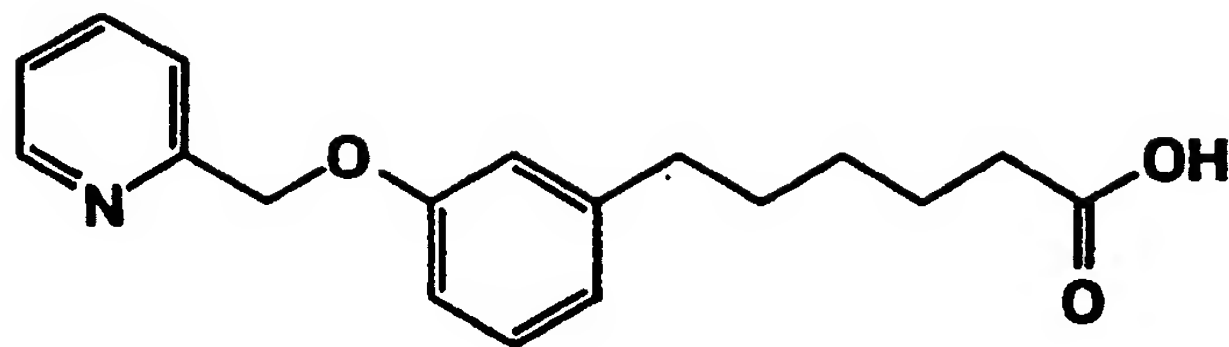
TLC: R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;NMR (CDCl₃): δ 7.48-7.26 (5H, m), 7.25-7.12 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.05

(2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.52 (4H, m), 1.46-1.28

20 (2H, m)。

実施例 3 (3)

6 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

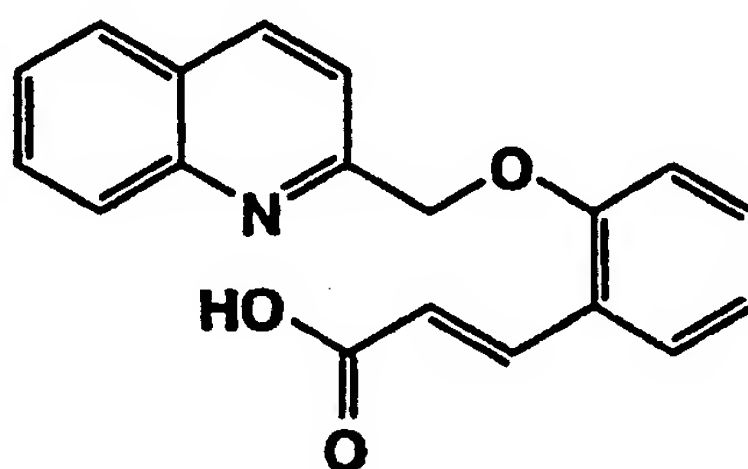


5 TLC: Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.74 (1H, dt, J=7.6, 1.8Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.13 (2H, m), 6.87-6.74 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 1.79-1.53 (4H, m), 1.46 -1.25 (2H, m)。

10 実施例 3 (4)

(2E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸



15

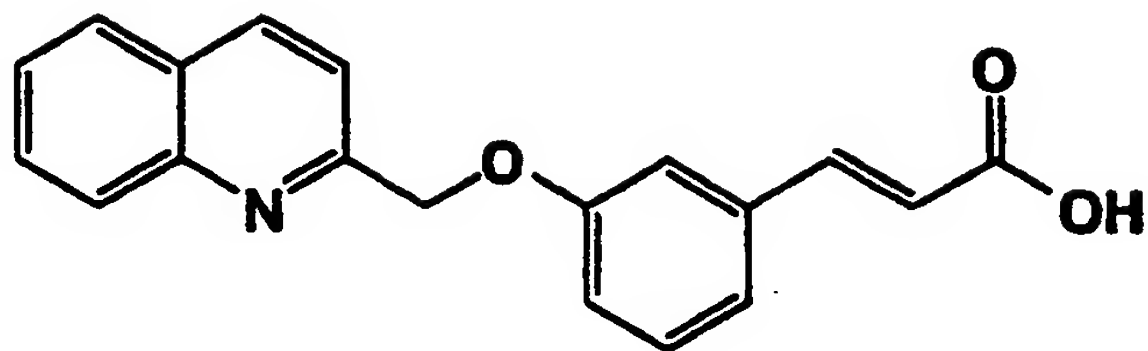
TLC: Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.5-12.1 (1H, br), 8.45 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10-7.96 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=16.2Hz), 7.85-7.58 (4H, m), 7.37 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, t, J=7.5Hz), 6.65 (1H, d, J=16.2Hz), 5.50 (2H, s)。

20

実施例 3 (5)

(2E) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ
ペン酸



5

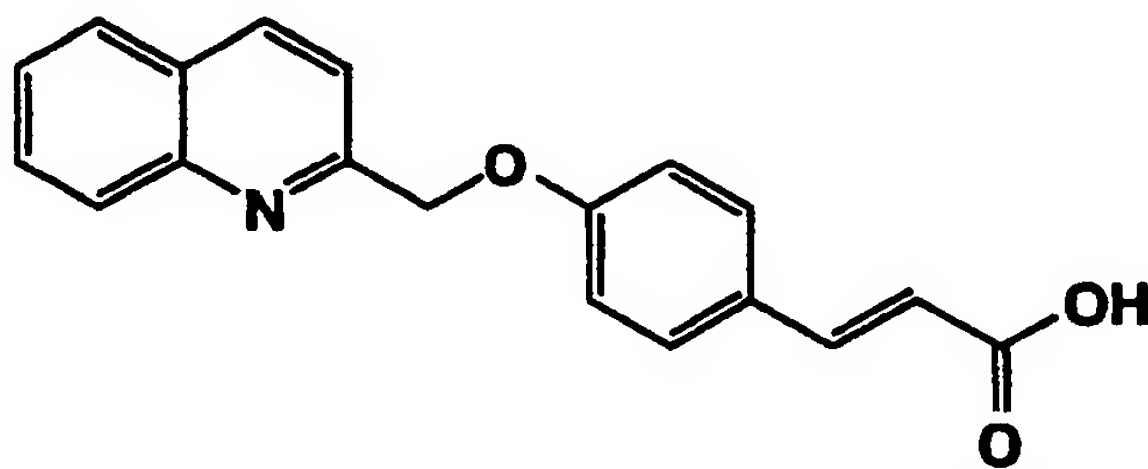
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.6-12.2 (1H, br), 8.43 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09-7.95 (2H, m), 7.86-7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=16.0Hz), 7.46 (1H, br), 7.41-7.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 6.57 (1H, d, J=16.0Hz), 5.43 (2H, s)。

10

実施例 3 (6)

(2E) - 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ
ペン酸



15

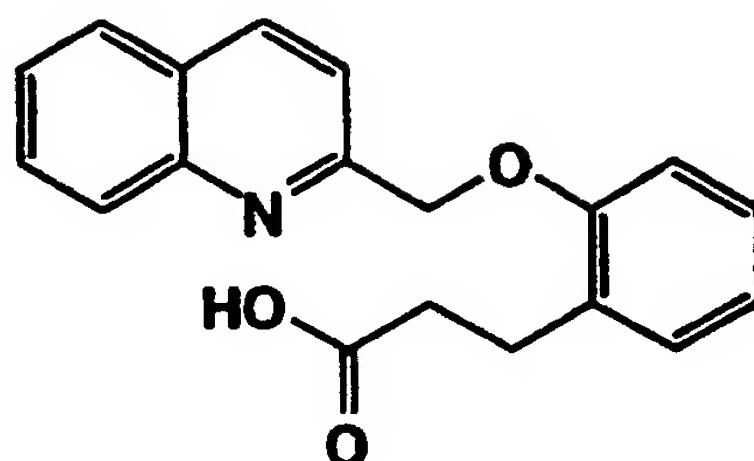
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d₆-DMSO) : δ 12.4-12.1 (1H, br), 8.42 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08-7.96 (2H, m), 7.80 (1H, dt, J=7.5, 1.6Hz), 7.71-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, d, J=16.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 6.38 (1H, d, J=16.0Hz), 5.43 (2H, s)。

20

実施例 3 (7)

3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



5

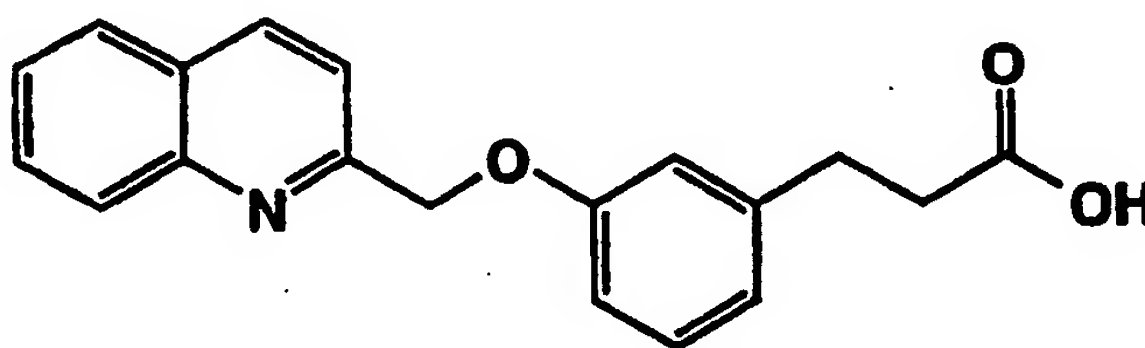
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.11 (2H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 5.42 (2H, s), 3.12 (2H, t, J=7.8Hz), 2.78 (2H, t, J=7.8Hz)。

10

実施例 3 (8)

3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



15

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

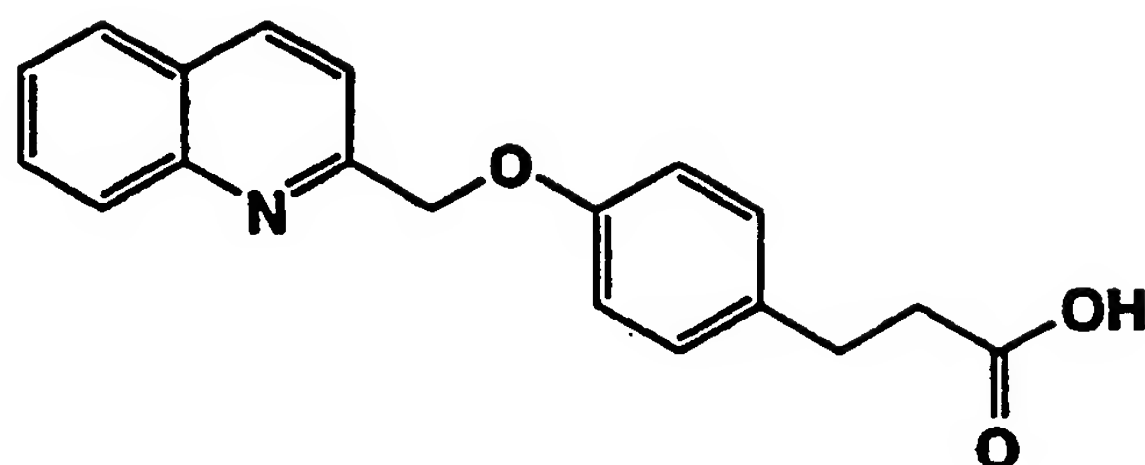
NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78-7.68 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 6.93 (1H, br), 6.89-6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 2.68 (2H, t, J=7.6Hz)。

20

実施例 3 (9)

3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸

5

TLC: R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

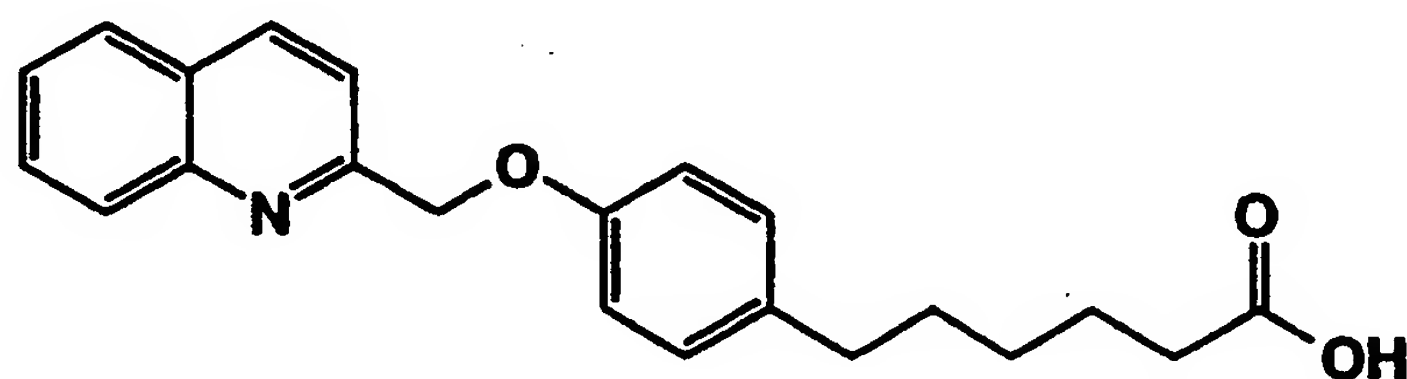
NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.78-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.2Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 5.36 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6Hz)。

10

実施例 3 (10)

6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

15

TLC: R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.2Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz), 7.54 (1H, t, J=7.0Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 5.37 (2H, s), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz)。

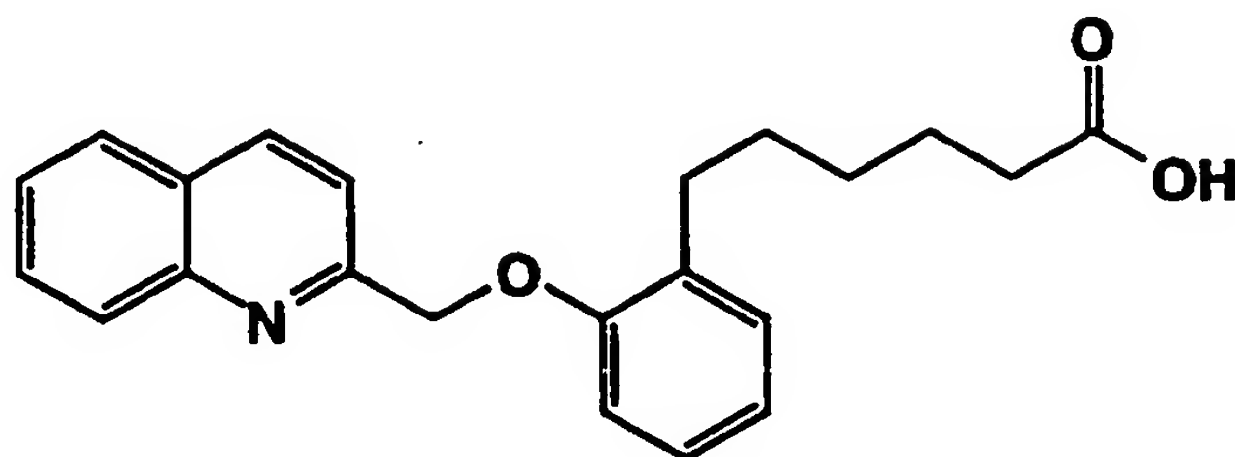
20

$J=7.5\text{Hz}$), 1.76-1.51 (4H, m), 1.46-1.28 (2H, m)。

実施例 3 (11)

6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5

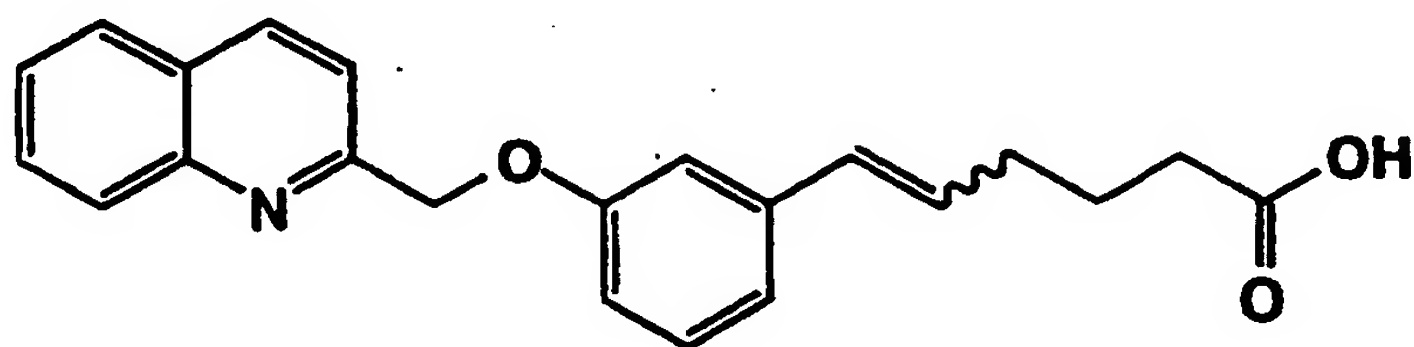


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21-7.07 (2H, m, Ph), 6.95-6.85 (2H, m), 5.40 (2H, s), 2.76 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.71 (4H, m), 1.56-1.36 (2H, m)。

実施例 3 (12)

15 (5E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



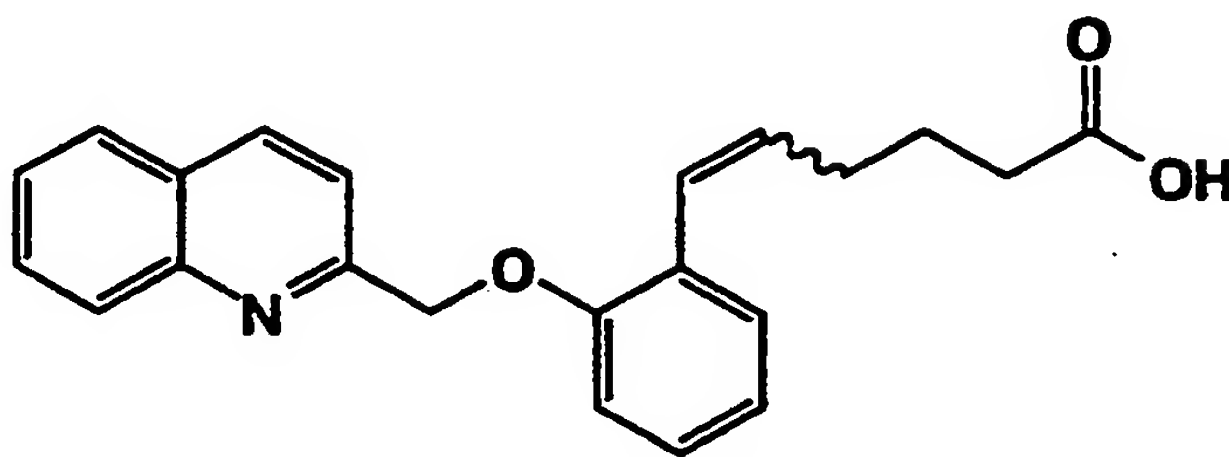
20 TLC: Rf 0.27, 0.20 (クロロホルム: メタノール=15:1);

NMR (CDCl_3): δ 8.26-8.07 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.80-7.65 (2H, m),

7.55 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29-7.15 (2H, m), 7.08-6.99 (1H, m), 6.98-6.80 (2H, m), 6.42 and 6.36 (1H, m), 5.42 and 5.41 (2H, s), 2.51-2.18 (4H, m), 1.91-1.68 (2H, m)。

実施例3 (13)

- 5 (5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



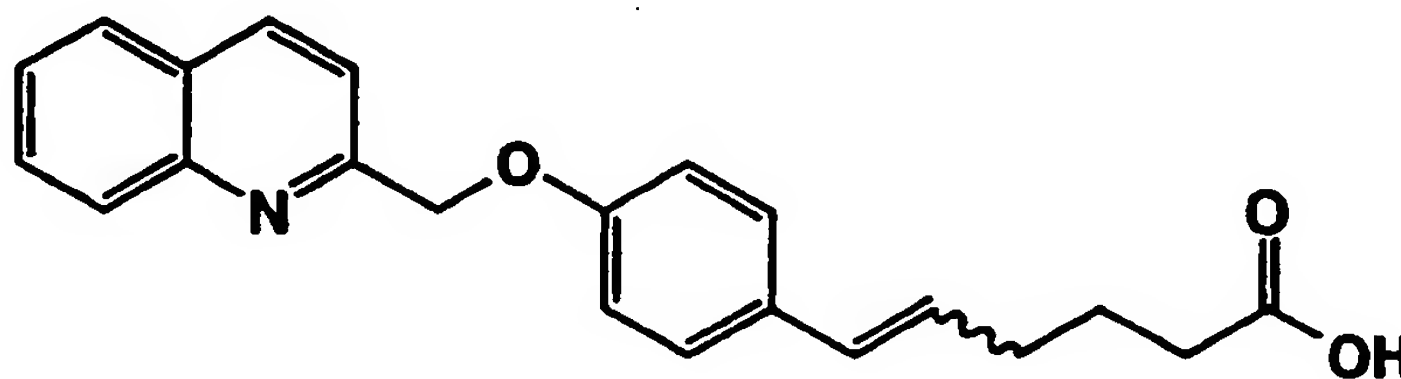
- 10 TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NmR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.87-7.61 (3H, m), 7.59-7.40 (2H, m), 7.24-7.08 (1H, m), 6.99-6.82 (2+0.67H, m), 6.69 (0.33H, d, J=11.6Hz), 6.23 (0.67H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 5.73 (0.33H, dt, J=11.6, 7.5Hz), 5.42 and 5.39 (2H, each s), 2.50-2.27 (4H, m), 1.96-1.72 (2H, m)。

15

実施例3 (14)

- (5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



20

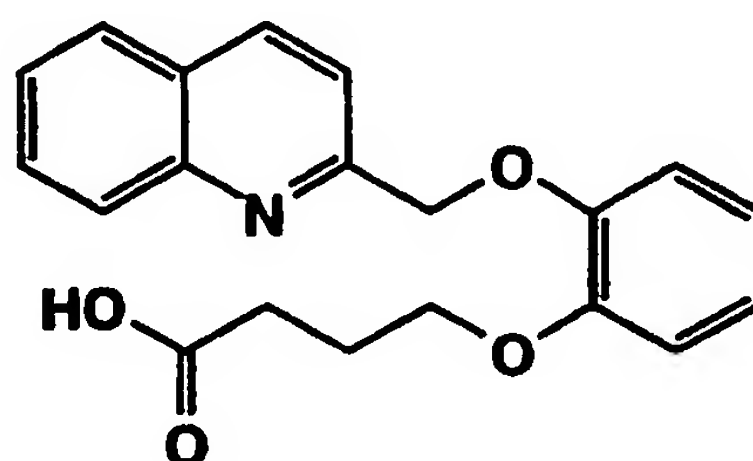
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.62 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26 and 7.20 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.98 and 6.95 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.38 (0.33H, d, J=11.4Hz), 6.34
5 (0.67H, d, J=16.0Hz), 6.03 (0.67H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 5.54 (0.33H, dt, J=11.4, 7.2Hz), 5.39 (2H, s), 2.47-2.17 (4H, m), 1.90-1.70 (2H, m)。

実施例 3 (15)

4 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ブタン酸

10



TLC: Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

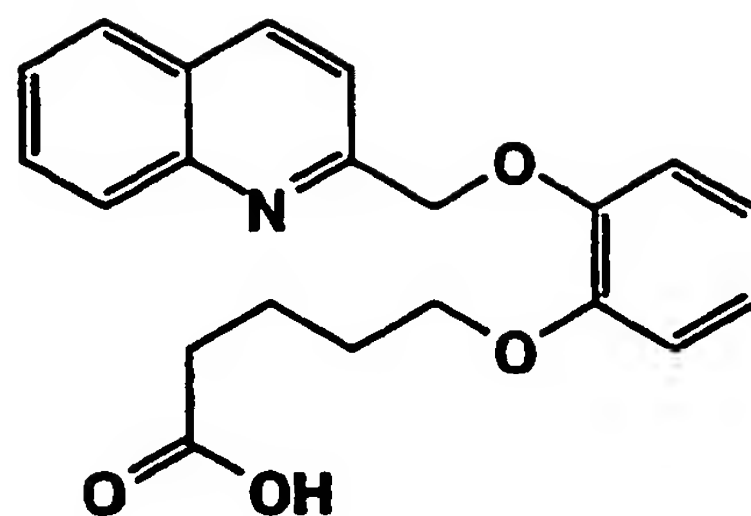
NMR (CDCl₃) : δ 8.20-8.27 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 6.83-7.04 (4H, m), 5.39 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.5Hz), 2.59 (2H, dd, J=6.4, 4.4Hz), 2.21-2.33 (2H, m)。

15

実施例 3 (16)

5 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ペンタン酸

20

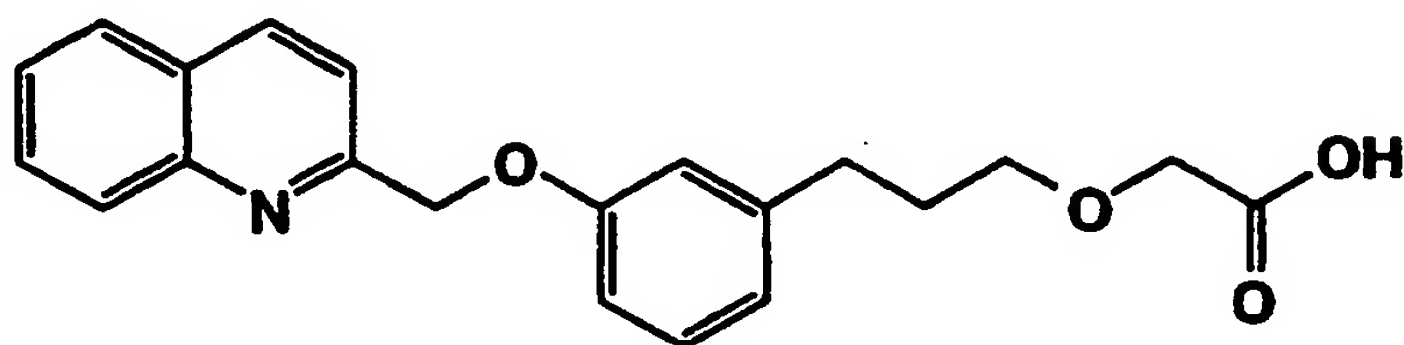


TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.68-7.84 (3H, m), 7.53 (1H, ddd, J=8.4, 6.0, 1.4Hz), 6.81-7.01 (4H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=5.9Hz), 2.51 (2H, t, J=6.7Hz), 1.86-1.98 (4H, m)。

実施例3 (17)

2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢
10 酸

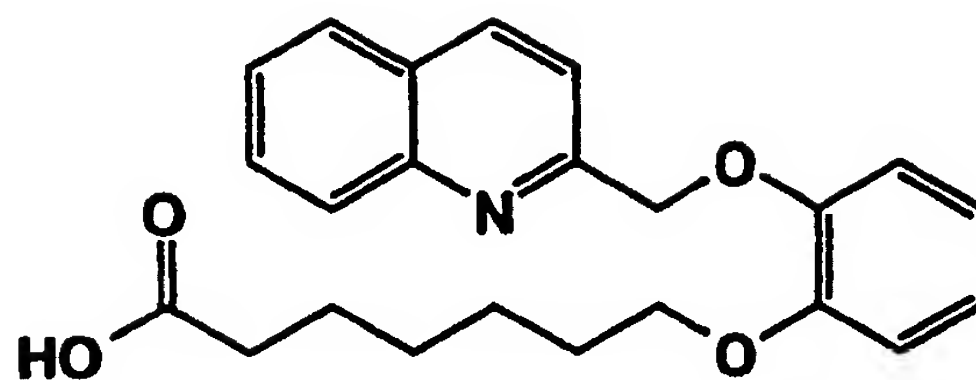


TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=3:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.78-6.96 (3H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.53 (2H, t, J=6.2Hz), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 1.92 (2H, m)。

20 実施例3 (18)

7 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ヘプタン酸

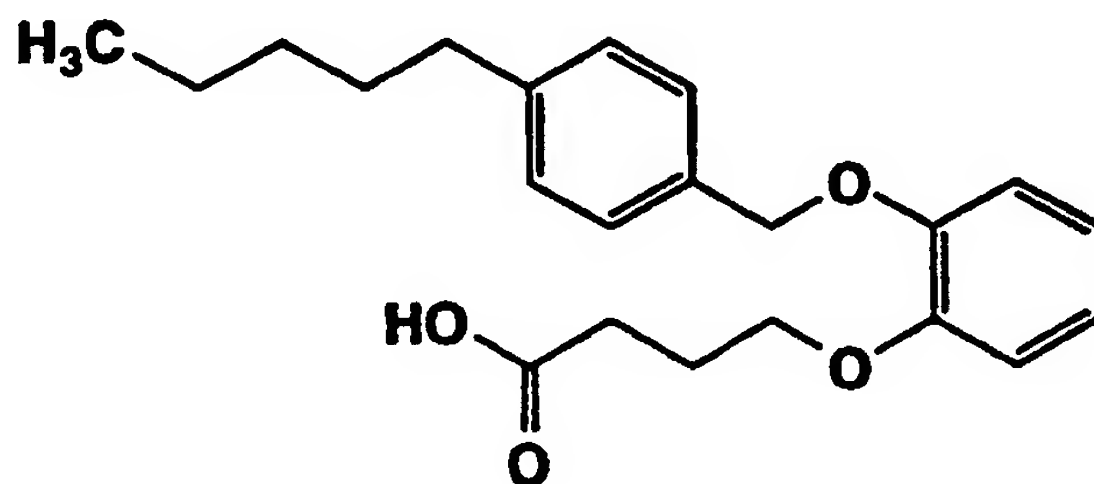


5 TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81-7.88 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.8Hz), 7.51-7.59 (1H, m), 6.80-7.04 (4H, m), 5.49 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.9Hz), 1.38-1.94 (8H, m)。

10 実施例3 (19)

4 - (2 - (4-ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ブタン酸

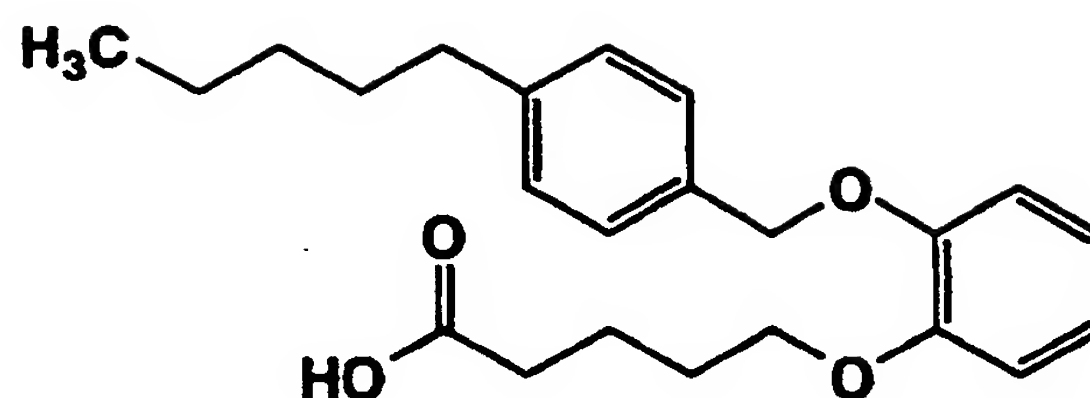


15 TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 6.87-6.97 (4H, m), 5.07 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.64 (4H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.26-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

20 実施例3 (20)

5 - (2 - (4-ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ペンタン酸

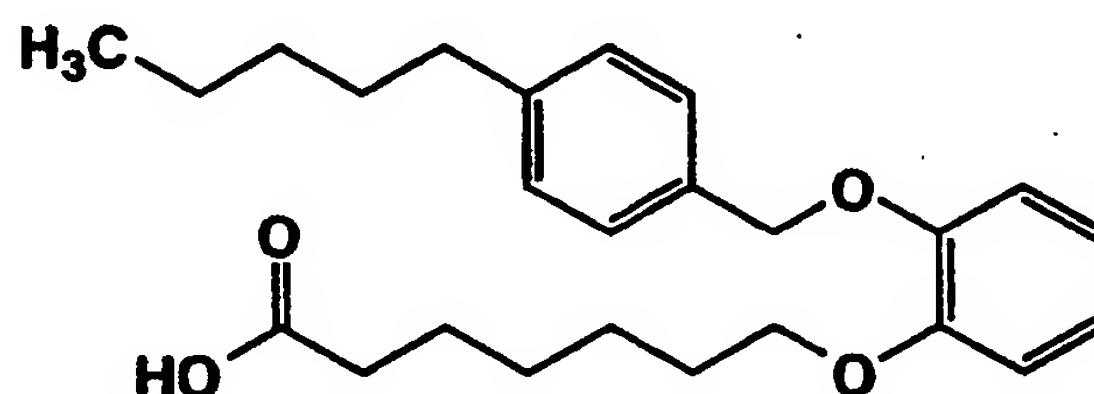


TLC: Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0Hz), 6.82-6.98 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.46 (2H, t, J=7.0Hz), 1.83-1.94 (4H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.25-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

実施例 3 (2 1)

- 10 7 - (2 - (4 - ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ヘプタン酸

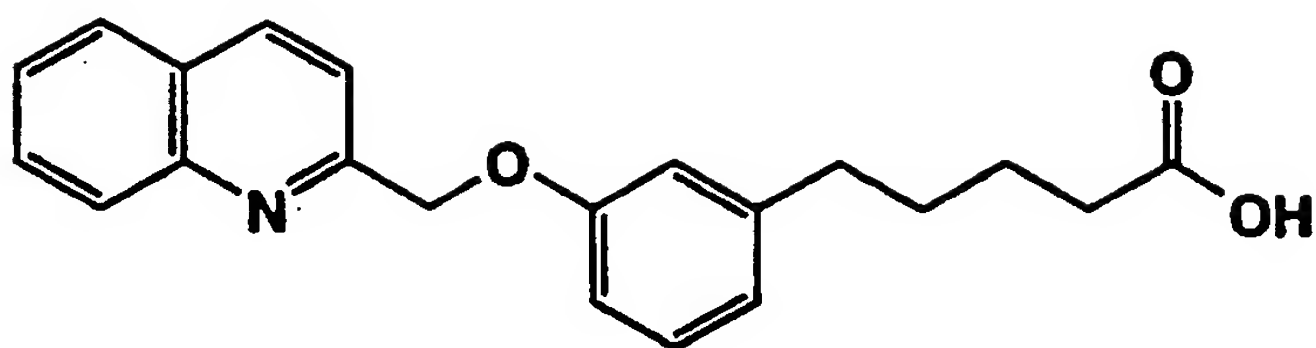


TLC: Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.09 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.90 (14H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

実施例 3 (2 2)

- 20 5 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸

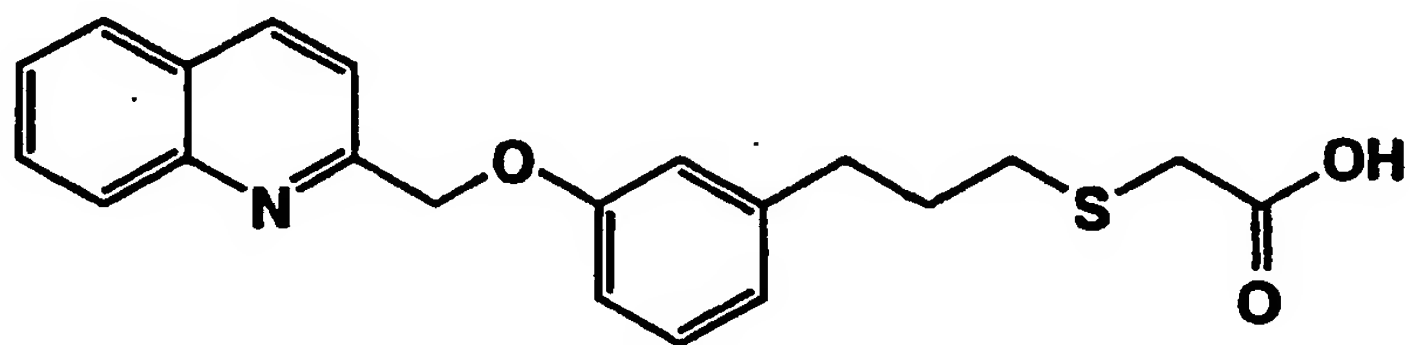


TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 6.90-6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.65-2.50 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 1.75-1.55 (4H, m)。

実施例3 (23)

10 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸

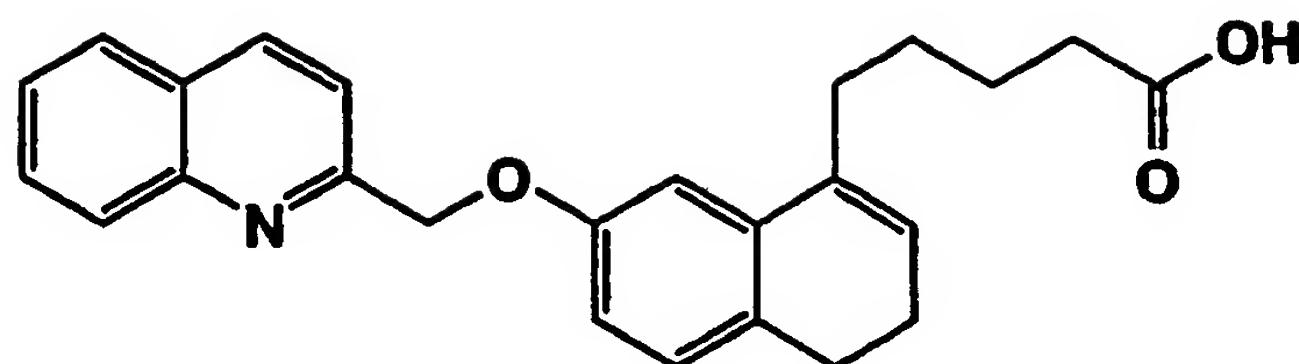


15 TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル);

NMR (d₆-DMSO): δ 8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95-8.02 (2H, m), 7.77 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.4Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.76-6.92 (3H, m), 5.33 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.50-2.64 (4H, m), 1.75-1.89 (2H, m)。

20 実施例3 (24)

5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペンタン酸

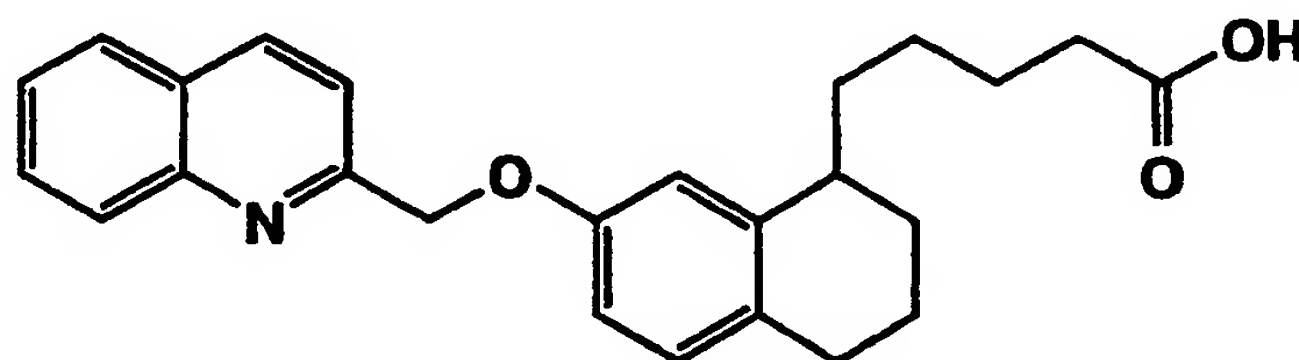


TLC: Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

- 5 NMR (d_6 -DMSO): δ 8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=7.0Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 6.79-6.90 (2H, m), 5.84 (1H, t, J=4.4Hz), 5.35 (2H, s), 2.55 (2H, t, J=7.8Hz), 2.32 (2H, t, J=7.2Hz), 2.08-2.15 (4H, m), 1.32-1.50 (4H, m)。

10 実施例3 (25)

5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸



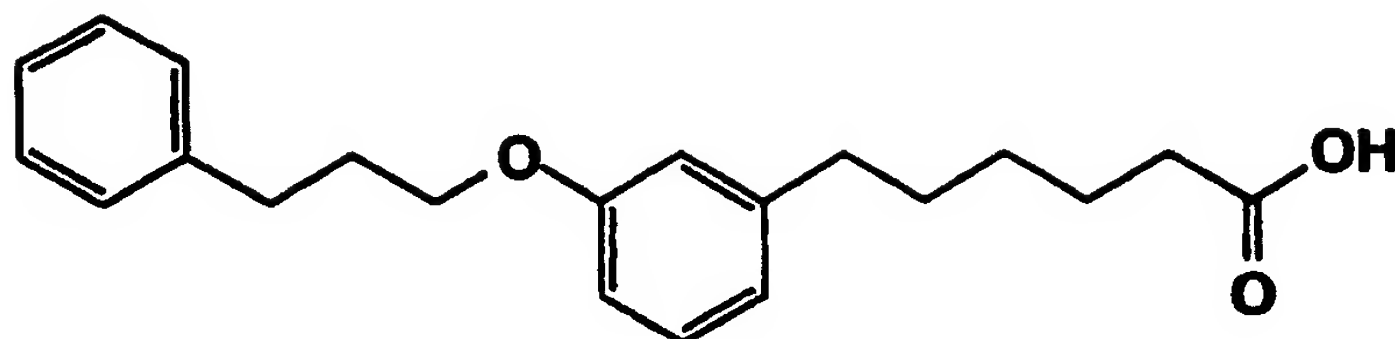
15

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

- NMR (d_6 -DMSO): δ 8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=7.0Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 6.73-6.84 (2H, m), 5.31 (2H, s), 2.54-2.64 (3H, m), 2.14 (2H, t, J=7.4Hz), 1.23-1.74 (10H, m)。
- 20

実施例3 (26)

6 - (3 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル) ヘキサン酸

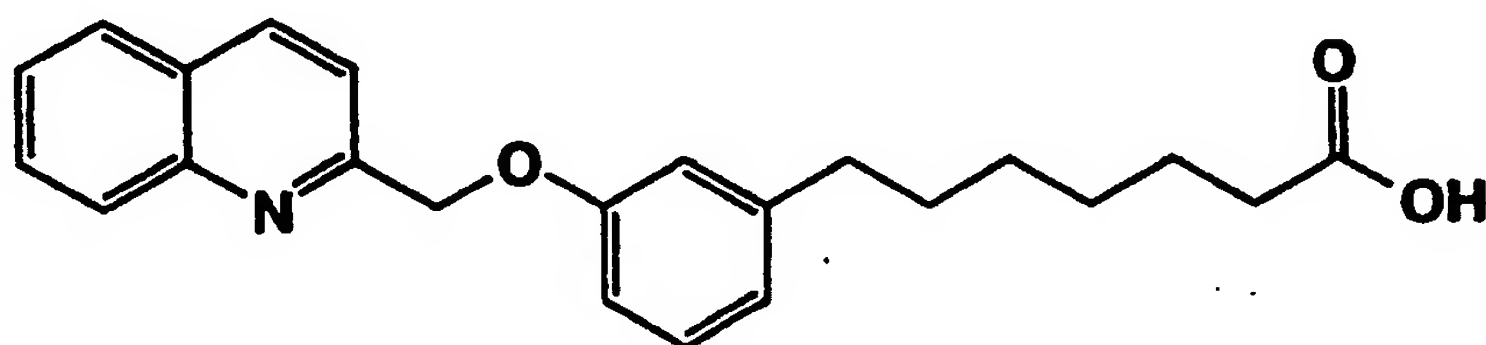


5 TLC: Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.11 (6H, m), 6.79-6.66 (3H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 2.18-2.01 (2H, m), 1.76-1.53 (4H, m), 1.48-1.29 (2H, m)。

10 実施例 3 (27)

7 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸



15 TLC: Rf 0.44 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

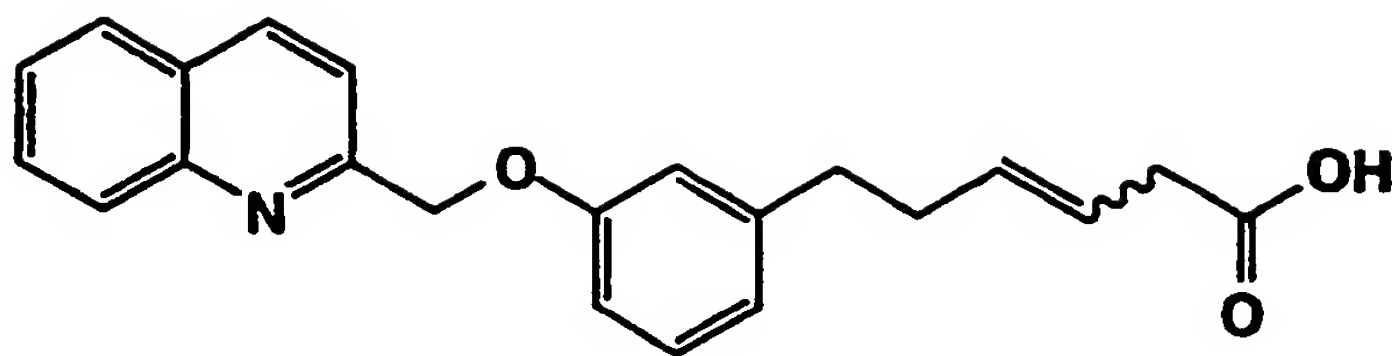
NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.90-6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.40 (8H, m)。

20

実施例 3 (28)

(3 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 3 - ヘ

キセン酸

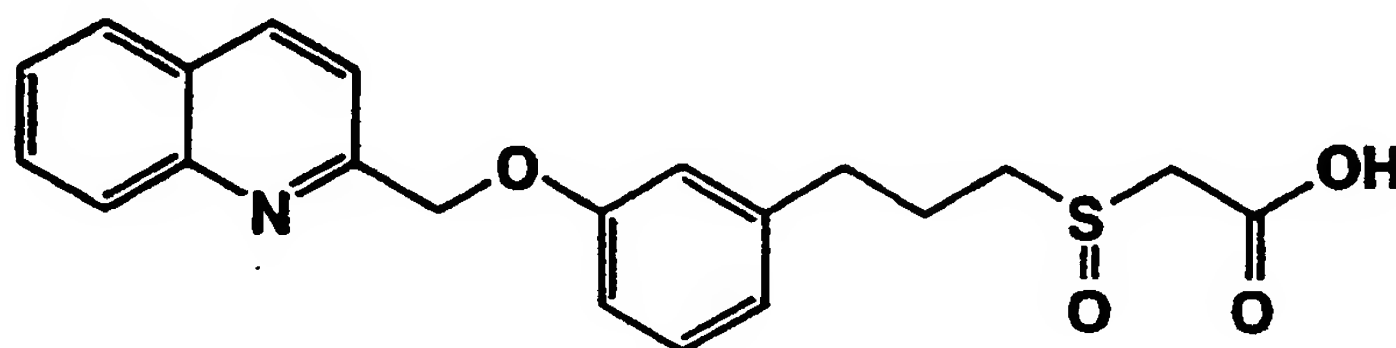


5 TLC: R_f 0.37 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

NMR (CDCl₃): δ 8.25-8.05 (2H, m), 7.95-7.50 (4H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.40 (2H, m), 5.39 & 5.37 (2H, s), 3.10-3.00 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.50-2.25 (2H, m)。

10 実施例3 (29)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルスルフィニル) 酢酸



15

TLC: R_f 0.17 (クロロホルム: メタノール=3: 1);

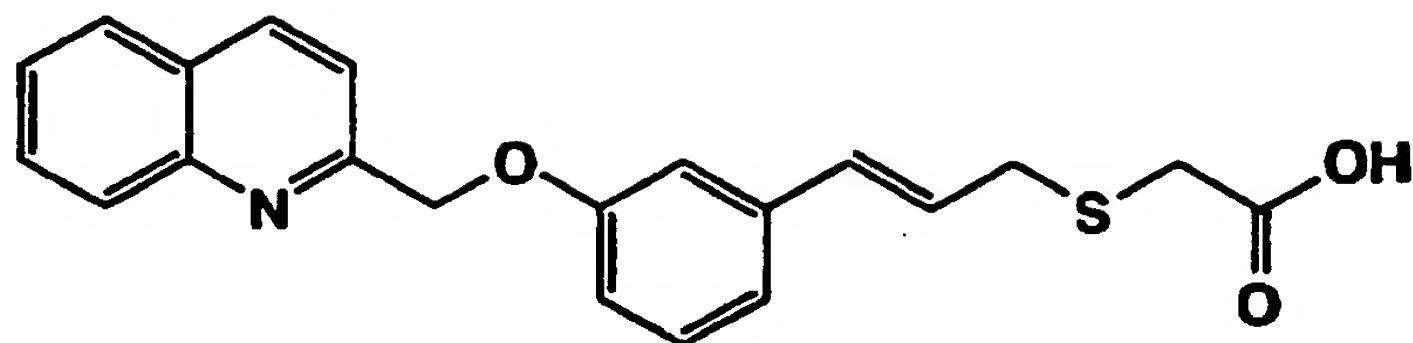
NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.27 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70-7.89 (3H, m), 7.59 (1H, ddd, J=8.0, 7.2, 0.8Hz), 7.23 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.76-2.91 (4H, m), 2.14 (2H, m)。

20

実施例3 (30)

2 - ((2EZ) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) -

2-プロペニルチオ) 酢酸



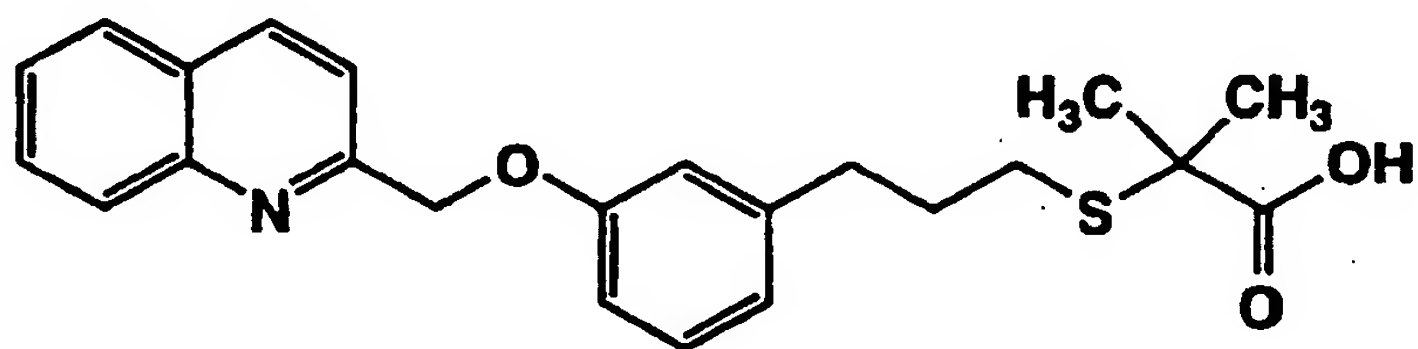
5 TLC:Rf 0.37 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.10 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=16.0Hz), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.5Hz), 2.24 (2H, s)。

10

実施例3 (31)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸



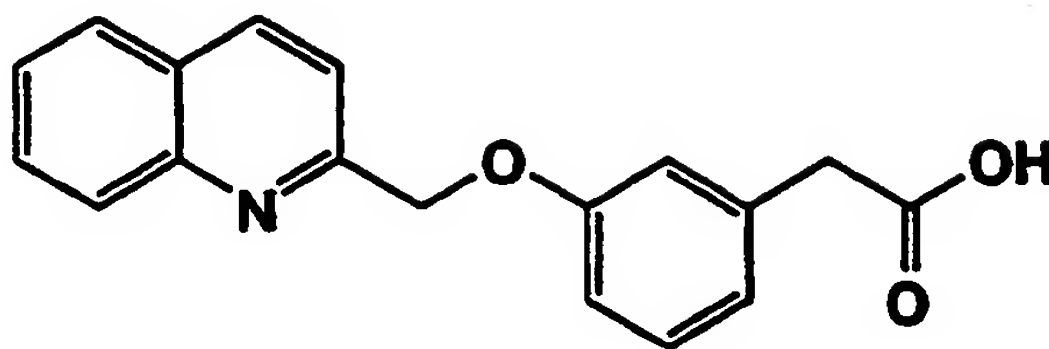
15

TLC:Rf 0.58 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.71-7.80 (2H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz),
 20 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.1, 2.6Hz), 6.75 (1H, d, J=7.9Hz), 5.53 (2H, s),
 2.62-2.72 (4H, m), 1.86 (2H, tt, J=6.6, 6.6Hz), 1.59 (6H, s)。

実施例 3 (3 2)

2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸



5

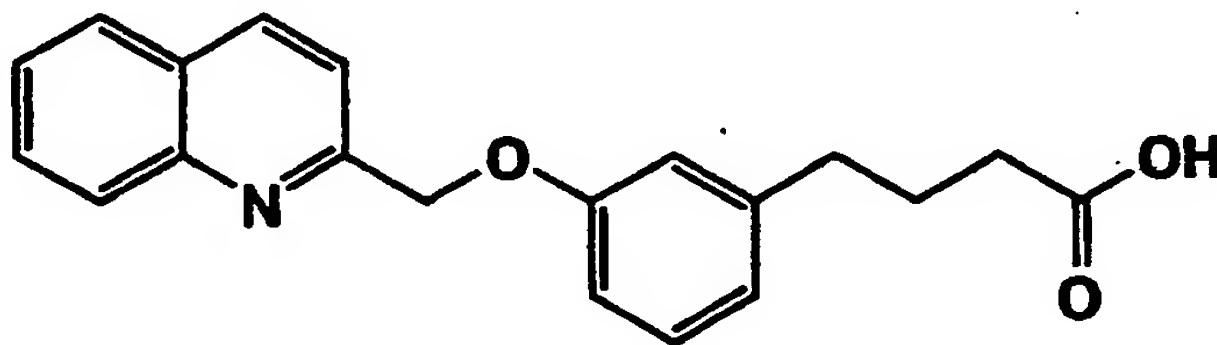
TLC: Rf 0.52 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.03 (1H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 5.40 (2H, s), 3.64 (2H, s)。

10

実施例 3 (3 3)

4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



15

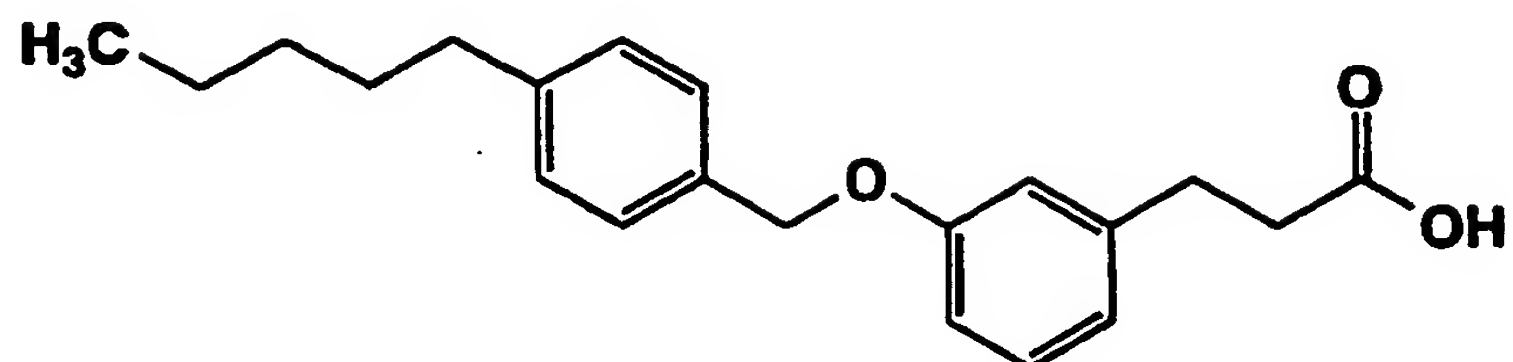
TLC: Rf 0.63 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.39 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.95 (2H, m)。

20

実施例 3 (3 4)

3 - (3 - (4 -ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) プロパン酸

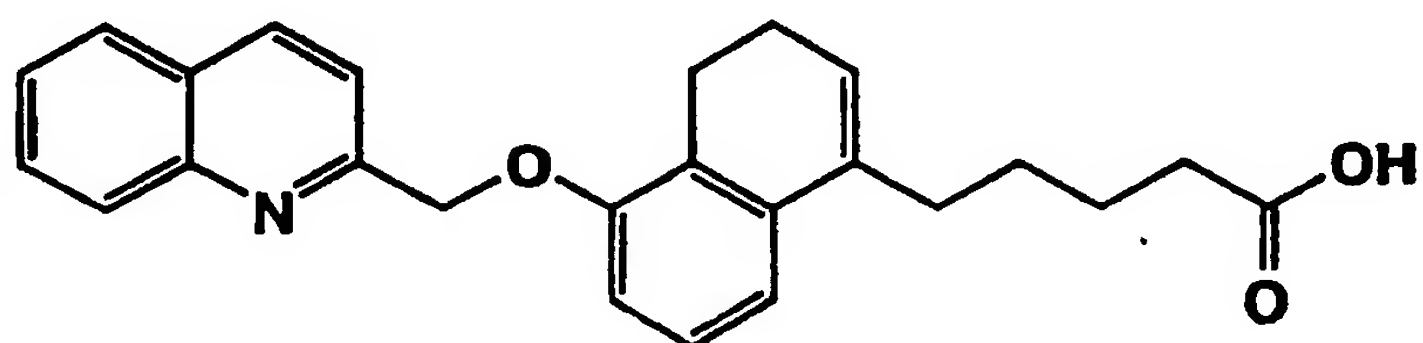


5 TLC:Rf 0.51 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.17-7.36 (5H, m), 6.79-6.84 (3H, m), 5.00 (2H, s), 2.94 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57-2.71 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.28-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz)。

10 実施例 3 (3 5)

5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4-ジヒドロナフチル) ペンタン酸



15

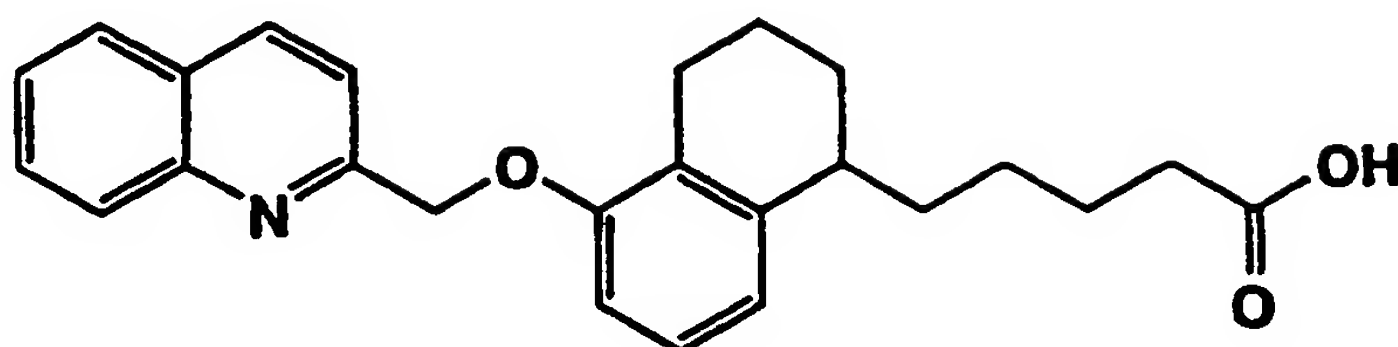
TLC:Rf 0.40 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 5.89 (1H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=8.0Hz), 2.46 (2H, t, J=8.0Hz), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz), 2.26 (2H, m), 1.95-1.50 (4H, m)。

20

実施例 3 (36)

5- (5- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフチル) ペンタン酸



5

TLC: R_f 0.40 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

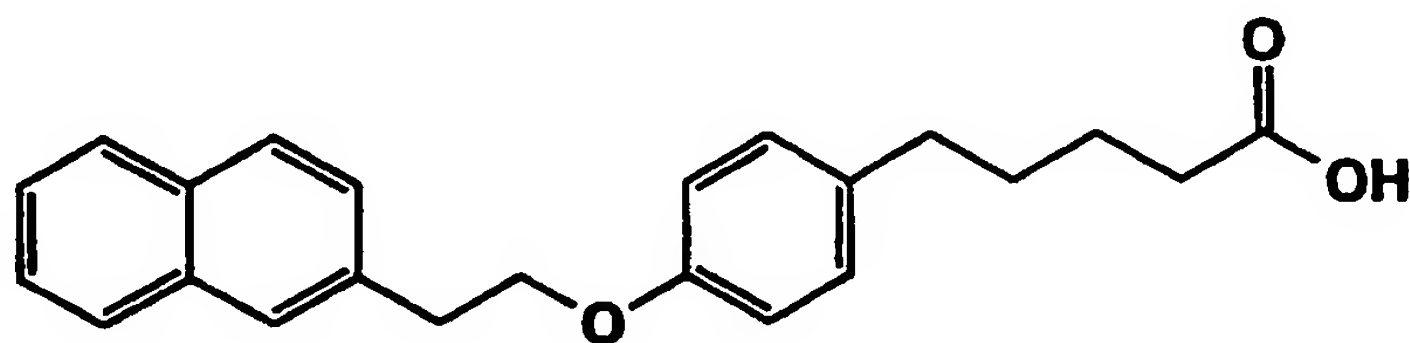
NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0Hz), 5.38 (2H, s), 3.00-2.65 (3H, m), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz), 2.00-1.30 (10H, m)。

10

実施例 3 (37)

5- (4- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸

15



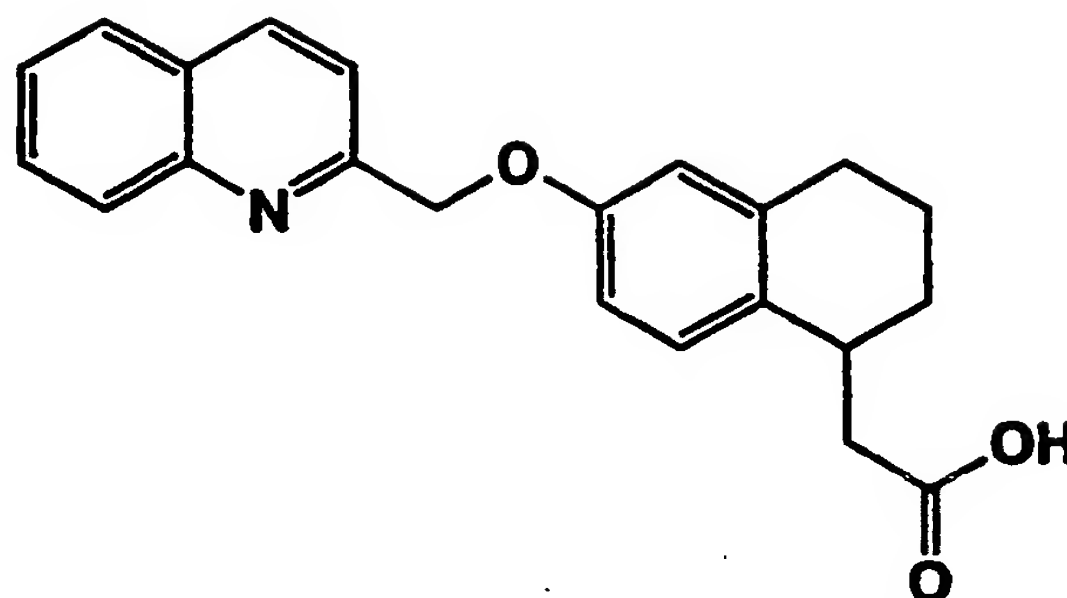
TLC: R_f 0.56 (クロロホルム: メタノール=20: 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.70 (4H, m), 7.50-7.40 (3H, m), 7.05 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7 Hz), 2.35 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.80-1.50 (4H, m)。

20

実施例 3 (38)

2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸



5

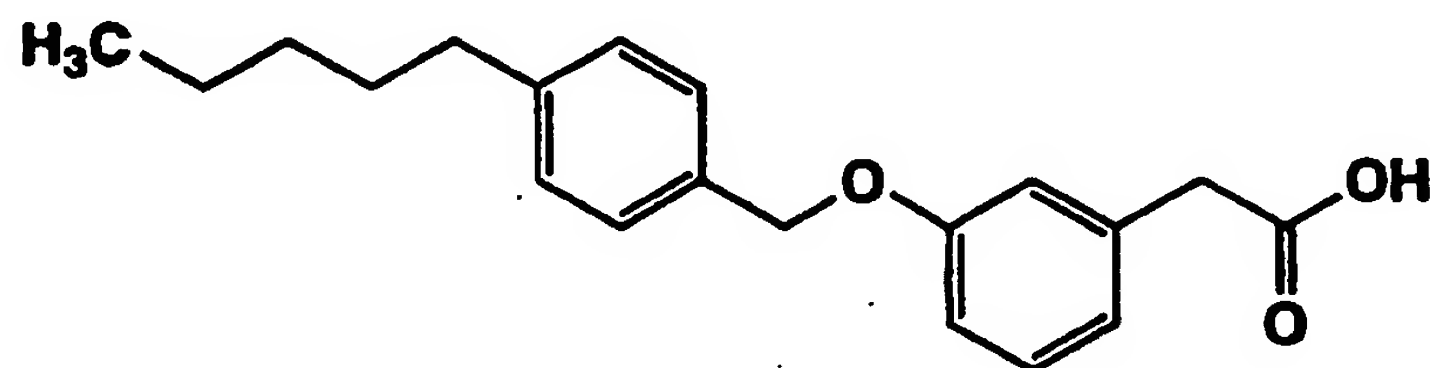
TLC: Rf 0.41 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=8.5Hz), 5.37 (2H, s), 3.31 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 2.73 (2H, m), 2.55 (1H, dd, J=9.0, 15.0Hz), 2.00-1.65 (4H, m)。

10

実施例 3 (39)

15 2-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)酢酸



TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1);

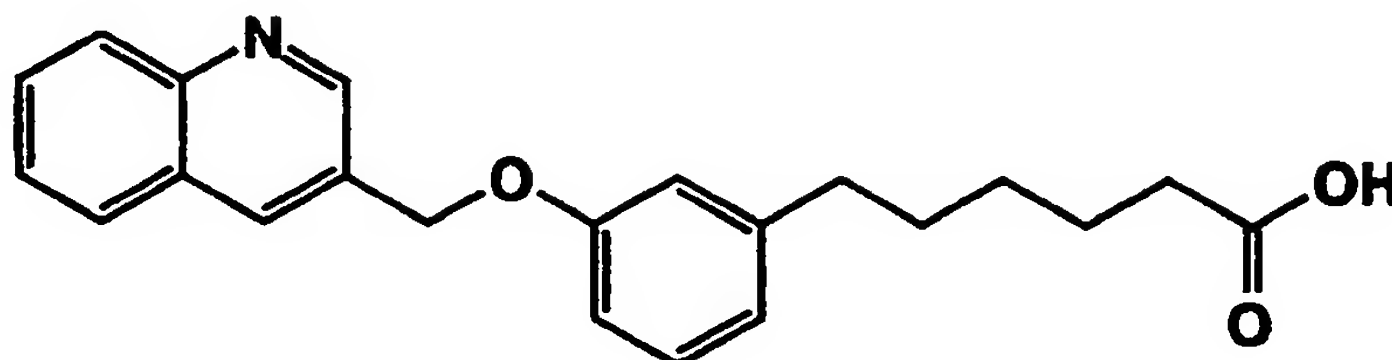
20 NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.15 (5H, m), 6.95-6.85 (3H, m), 5.00 (2H, s), 3.65 (2H,

s), 2.60 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.60 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J = 6.5$ Hz)。

実施例3 (40)

6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5



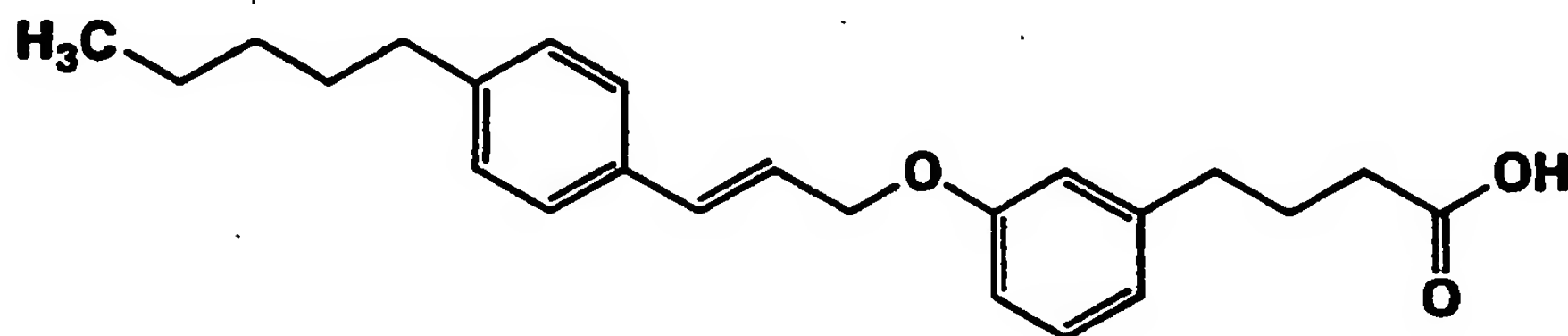
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.02 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.25 (1H, br), 8.15 (1H, d, $J=8.5$ Hz),

10 7.84 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.73 (1H, dt, $J=2.0, 8.5$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.90-6.77 (3H, m), 5.27 (2H, s), 2.61 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.36 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.78-1.56 (4H, m), 1.48-1.26 (2H, m)。

実施例3 (41)

15 4 - (3 - ((2E) - 3 - (4-ペンチルフェニル) - 2-プロペニルオキシ) フェニル) ブタン酸



20 TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル);

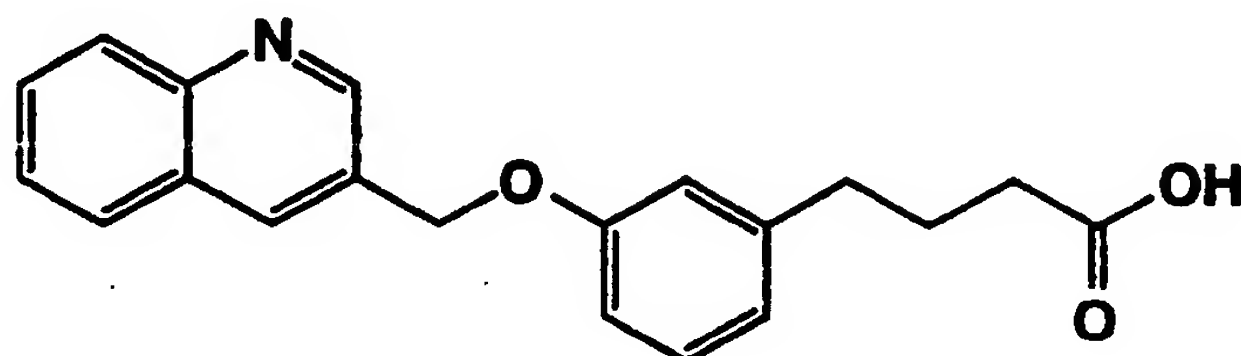
NMR (CDCl₃): δ 7.33 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

6.76-6.82 (3H, m), 6.71 (1H, dt, $J=16.0, 1.2$ Hz), 6.36 (1H, dt, $J=16.0, 5.6$ Hz), 4.67

(2H, dd, $J=5.6, 1.2\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.97 (2H, tt, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 1.61 (2H, m), 1.27-1.34 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$)。

5 実施例 3 (4 2)

4 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸

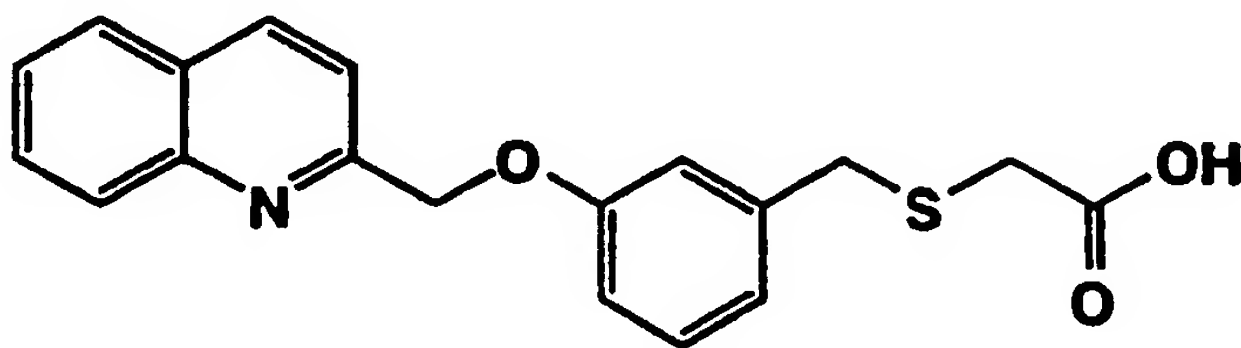


10 TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル);

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 9.31 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.96 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06-8.19 (2H, m), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.87-6.90 (3H, m), 5.43 (2H, s), 2.67 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.95 (2H, tt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$)。

15 実施例 3 (4 3)

2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸



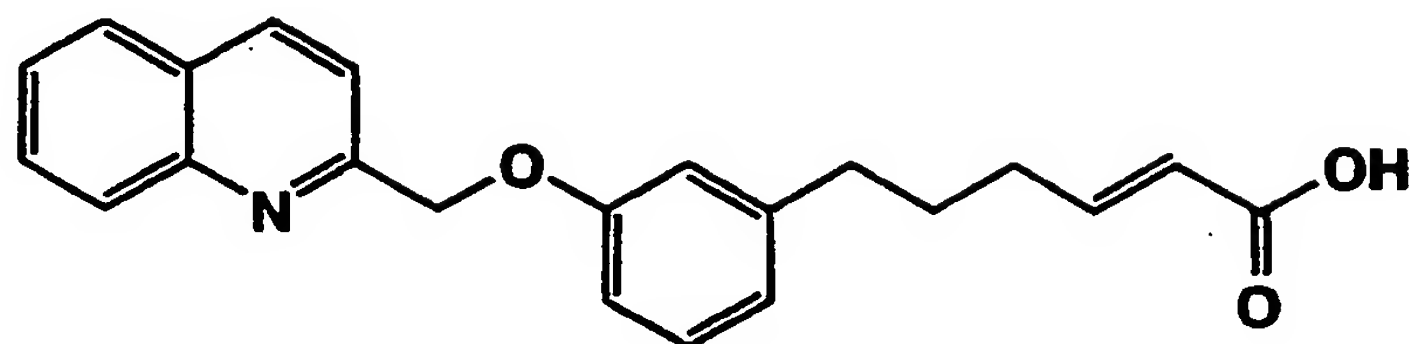
20 TLC: Rf 0.45 (クロロホルム; メタノール=10:1);

NMR ($\text{CDCl}_3 + 3 \text{ drops of } \text{CD}_3\text{OD}$): δ 8.21 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.88-7.04

(3H, m), 5.35 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.04 (2H, s)。

実施例 3 (44)

(2E) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサ-2-エン酸



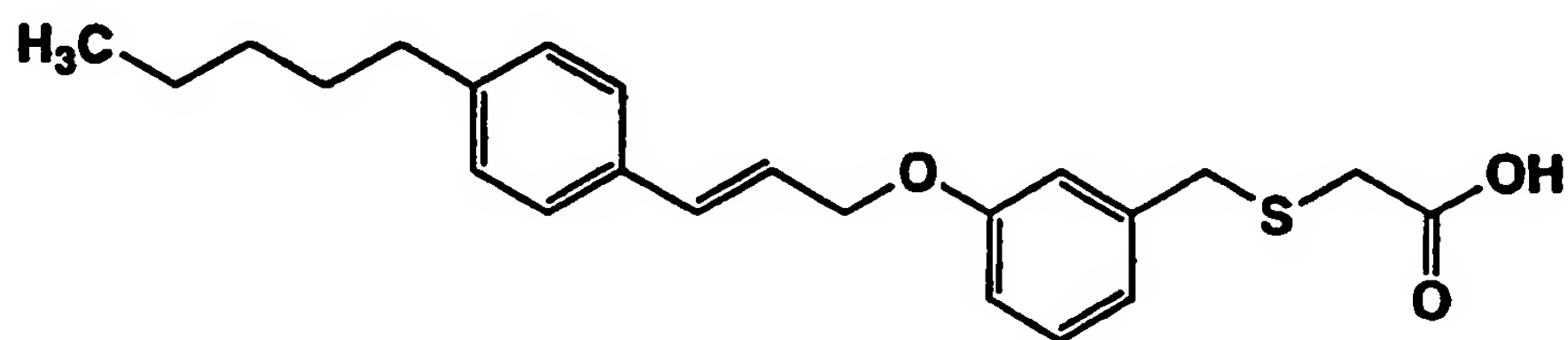
TLC: Rf 0.36 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.0, 7.0Hz, 1H), 7.03 (dt, J=15.0, 7.0Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.82 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (dt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.76 (m, 2H)。

15

実施例 3 (45)

2 - (3 - ((2E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸



20

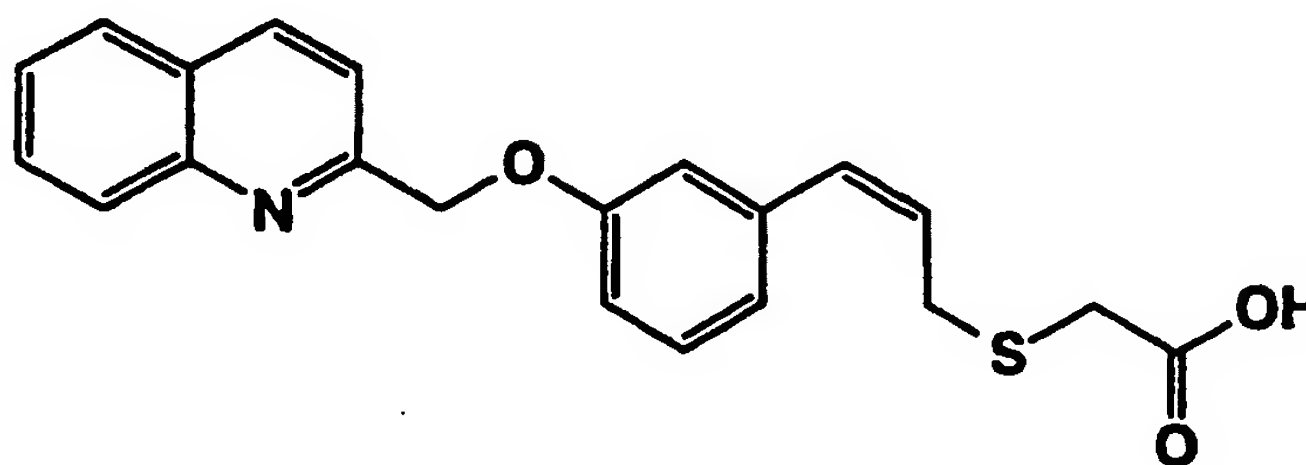
TLC: Rf 0.64 (クロロホルム: メタノール = 4: 1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 6.83-6.95 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.8Hz), 6.36 (1H, dt, J=15.8, 6.0Hz), 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 3.83 (2H, s), 3.11 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 1.61 (2H, m), 1.26-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.6Hz)。

5

実施例3 (46)

2 - ((2Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸



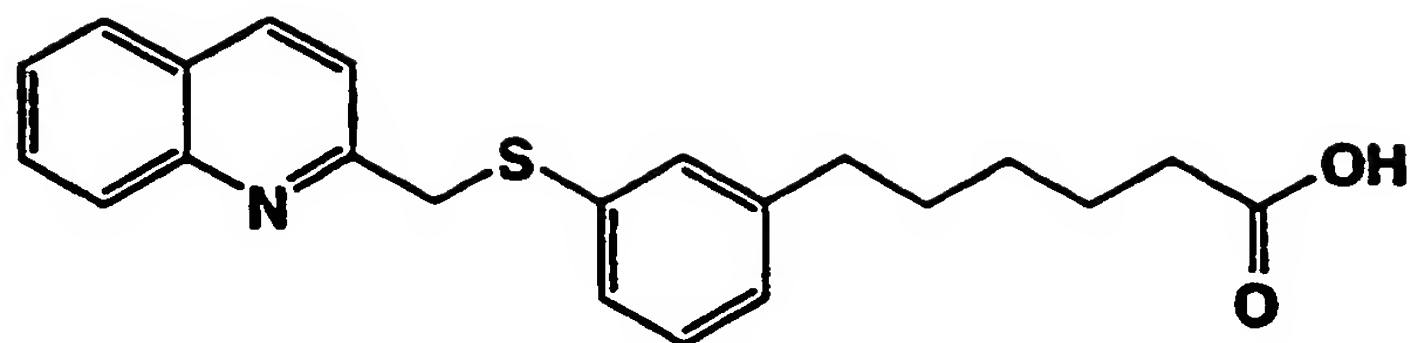
10

TLC : R_f 0.40 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.0, 8.0 1.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 11.0Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 11.0, 9.0Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 9.0Hz, 2H), 3.28 (s, 2H)。

20 実施例3 (47)

6 - (3 - (キノリン-2-イルメチルチオ) フェニル) ヘキサン酸



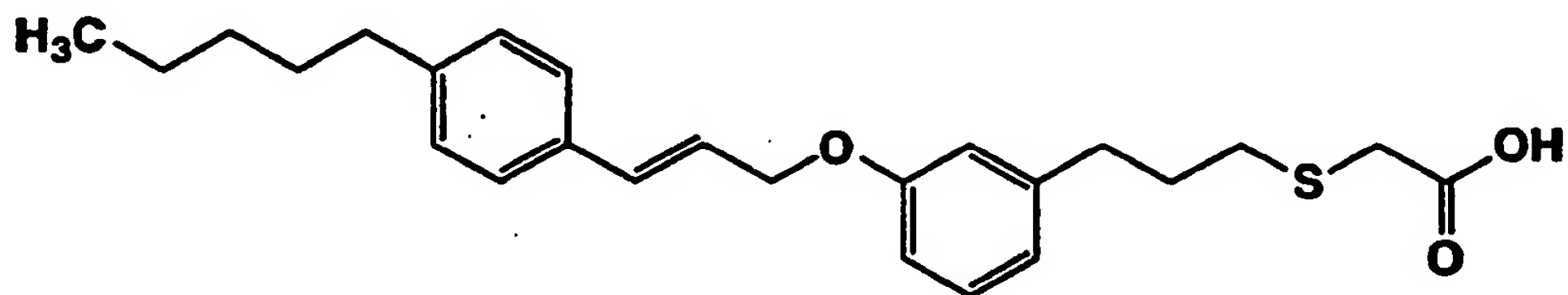
TLC: Rf 0.46 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (CDCl₃): δ 10.50 (br., 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

10

実施例 3 (48)

2-(3-(3-(2-(4-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸



15

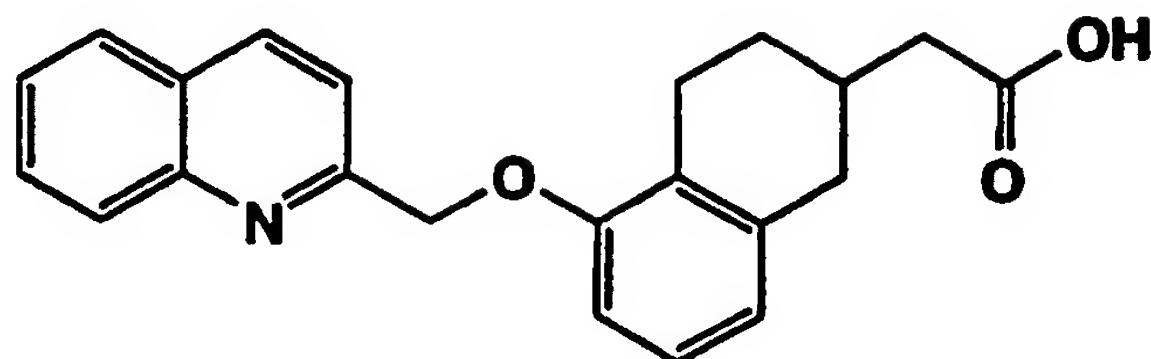
TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール = 10: 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.36 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

実施例 3 (49)

2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) 酢酸



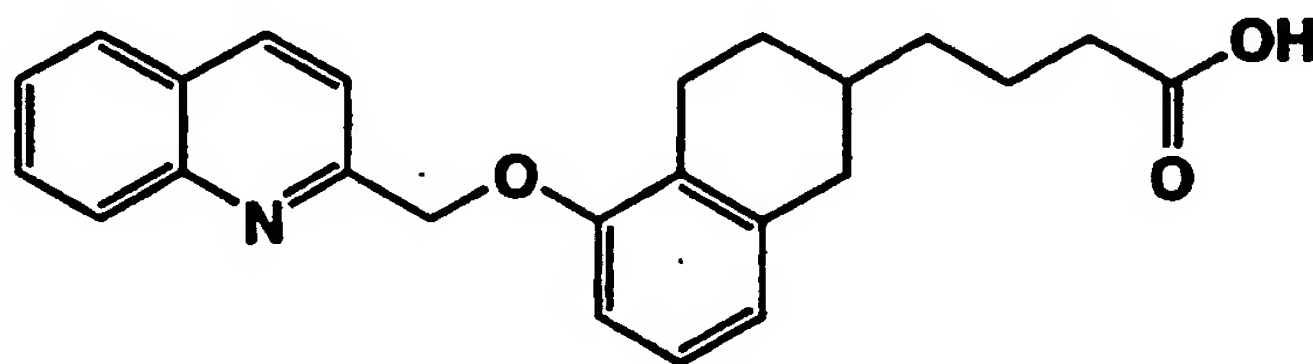
5

TLC: R_f 0.40 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H),
7.99 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5
10 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.81
(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.75-
2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20-1.85 (m, 2H), 1.42 (m, 1H)。

実施例 3 (50)

15 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) ブタン酸



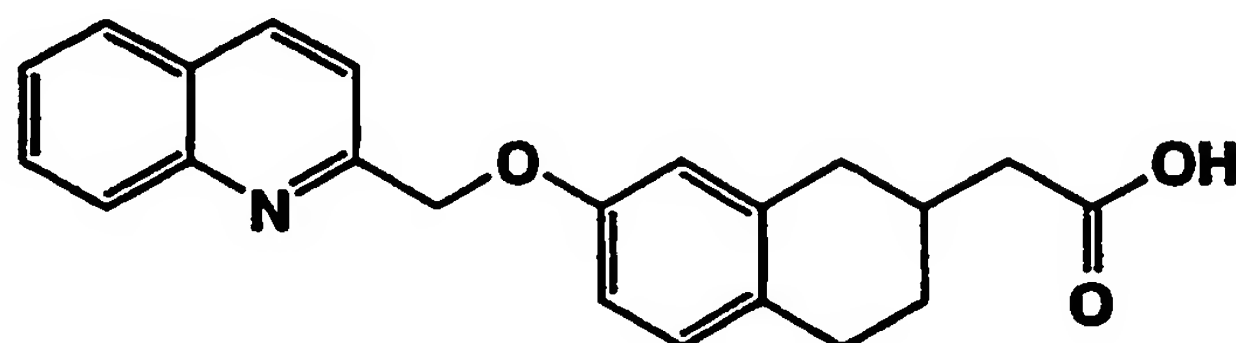
20 TLC: R_f 0.38 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd,
J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

7.61 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.05-2.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 3H)。

5 実施例 3 (5.1)

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) 酢酸



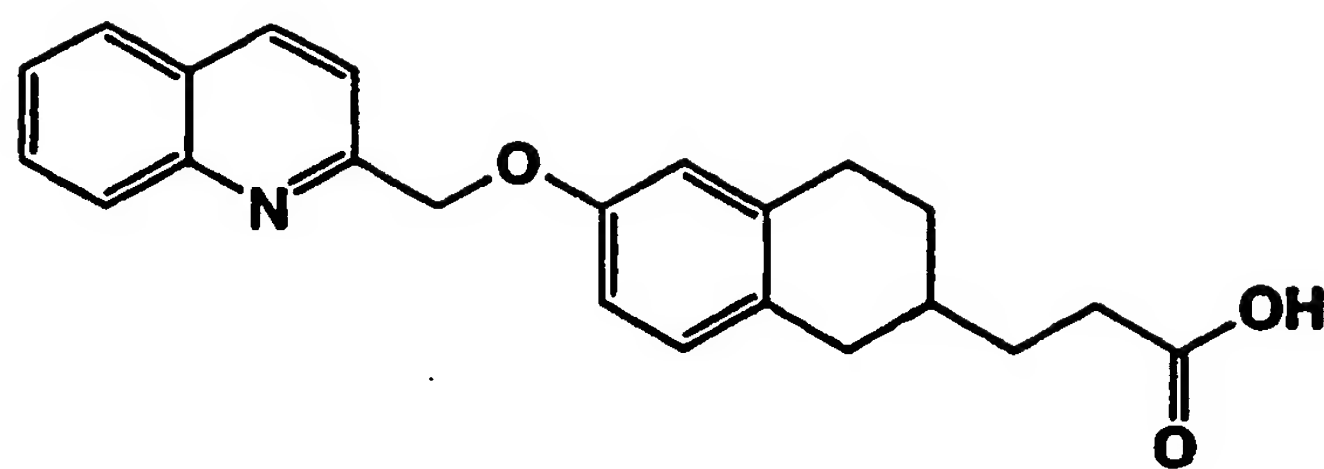
10

TLC: Rf 0.53 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO- d_6): δ 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H),
7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$
Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, J
15 = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.79 (dd, $J = 4.5, 16.5$ Hz,
1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.39 (dd, $J = 10.0, 16.0$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H),
2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.37 (m, 1H)。

実施例 3 (5.2)

20 3 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) プロパン酸



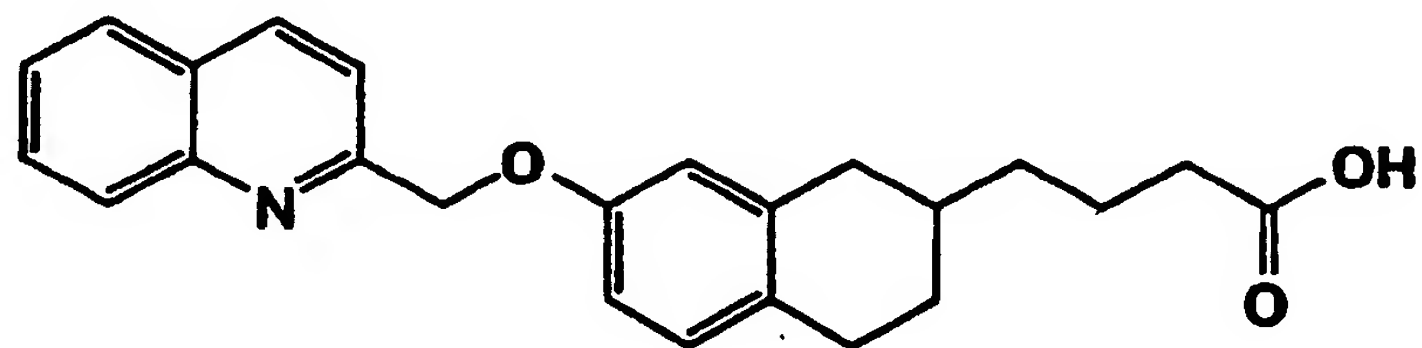
TLC: Rf 0.70 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

5 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.28 (m, 1H)。

10 実施例3 (53)

4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル)ブタン酸



15

TLC: Rf 0.58 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

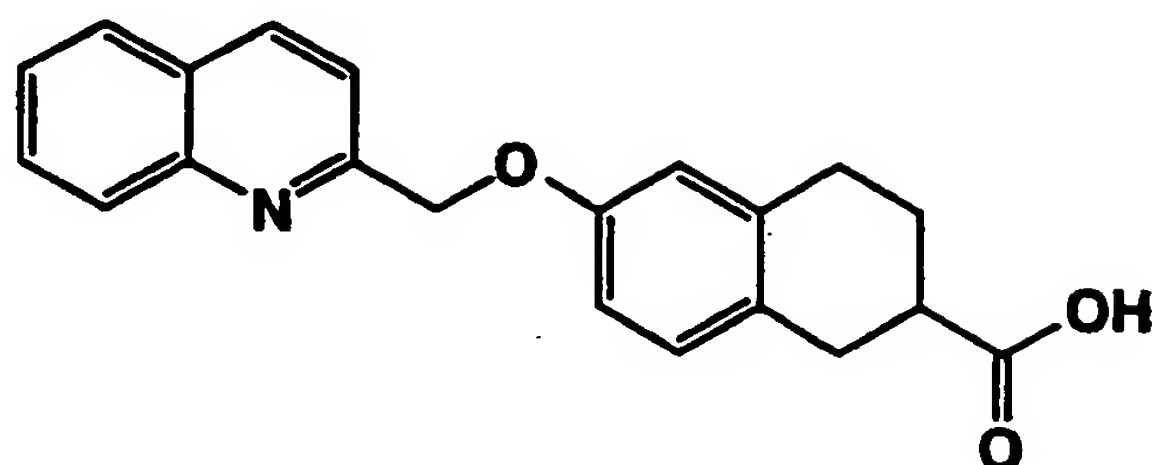
7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H),

20 5.30 (s, 2H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 16.0, 10.5 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

実施例 3 (54)

6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸

5



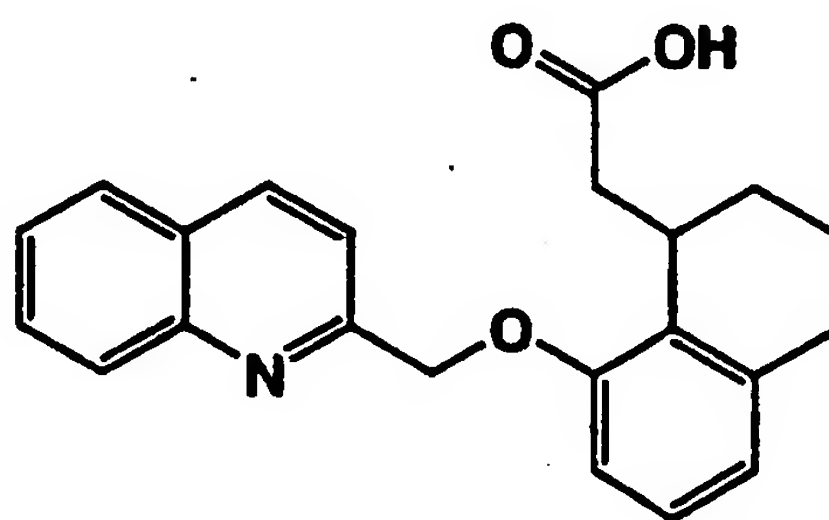
TLC: R_f 0.52 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

10 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.95-2.50 (m, 5H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。

実施例 3 (55)

15 2 - (8 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) 酢酸

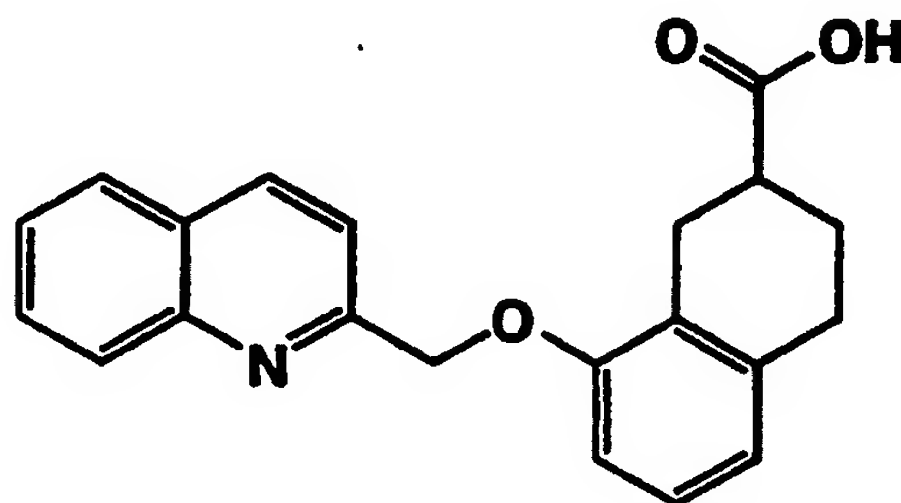


20 TLC: R_f 0.59 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

NMR (DMSO- d_6): δ 12.13 (br., 1H), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0$, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 15.5$, 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.32 (dd, $J = 15.5$, 11.0 Hz, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

実施例 3 (56)

8 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ
レン-2-イルカルボン酸



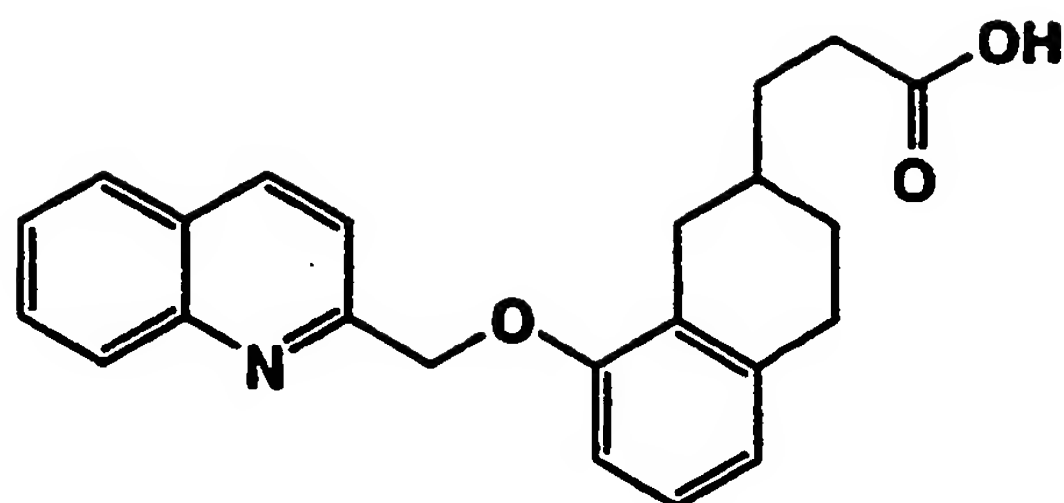
TLC: Rf 0.63 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

15 NMR (DMSO- d_6): δ 8.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0$, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.90-2.55 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)。

20

実施例 3 (57)

3 - (8 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) プロパン酸



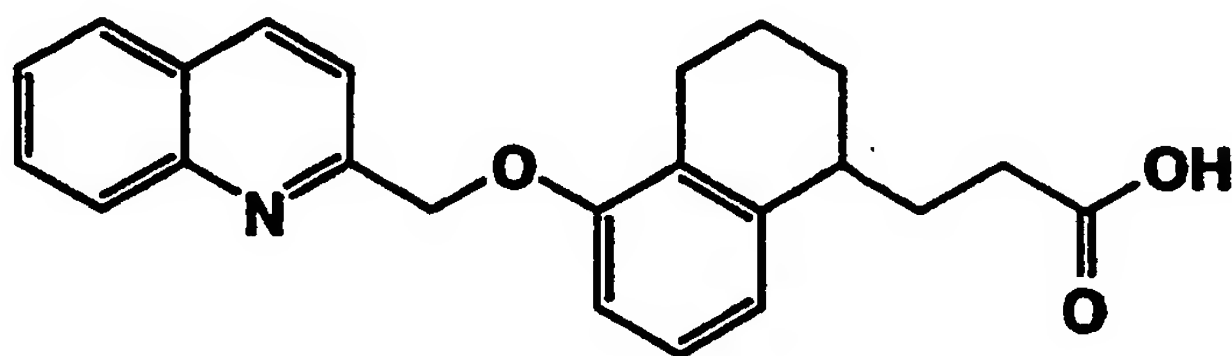
TLC: Rf 0.59 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H),
- 10 1.80-1.50 (m, 3H), 1.30 (m, 1H)。

実施例 3 (58)

3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフチル) プロパン酸

15



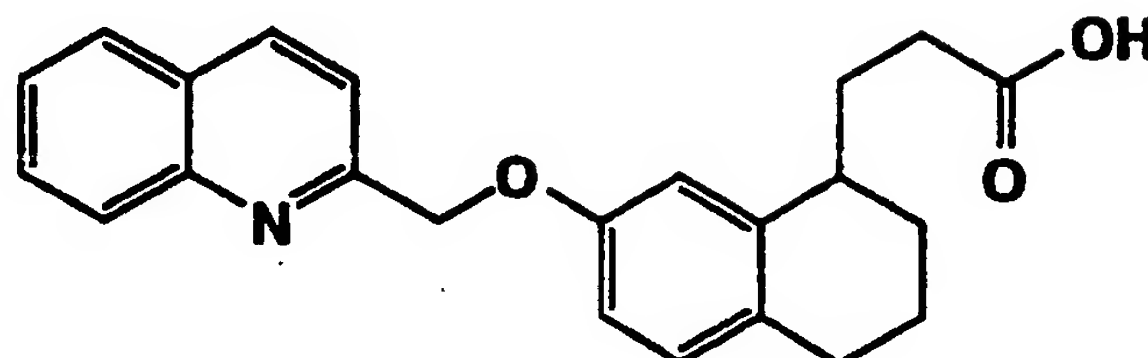
TLC: Rf 0.28 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

- NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),
- 20 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.83

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H)。

実施例 3 (5.9)

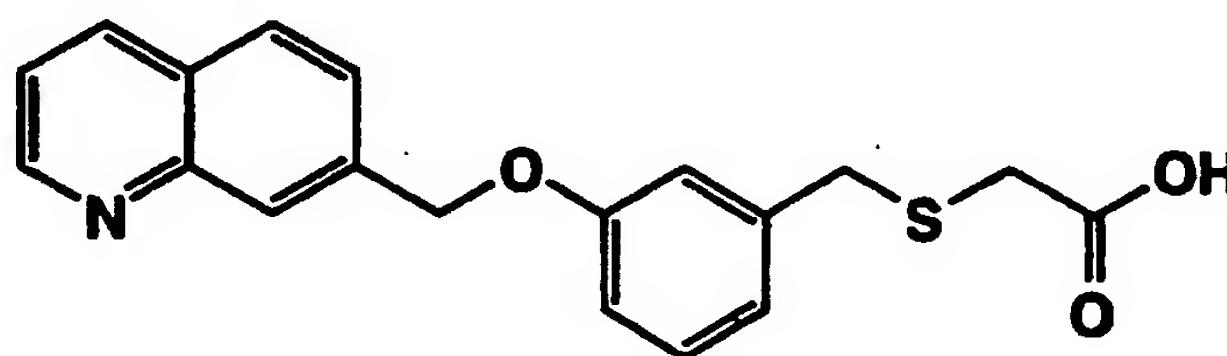
- 5 3- (7- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル) プロパン酸



- 10 TLC: Rf 0.28 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);
 NMR (DMSO- d_6): δ 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H),
 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$
 Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J =$
 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.26 (t, J
 15 = 8.0 Hz, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H)。

実施例 3 (6.0)

- 2- (3- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸



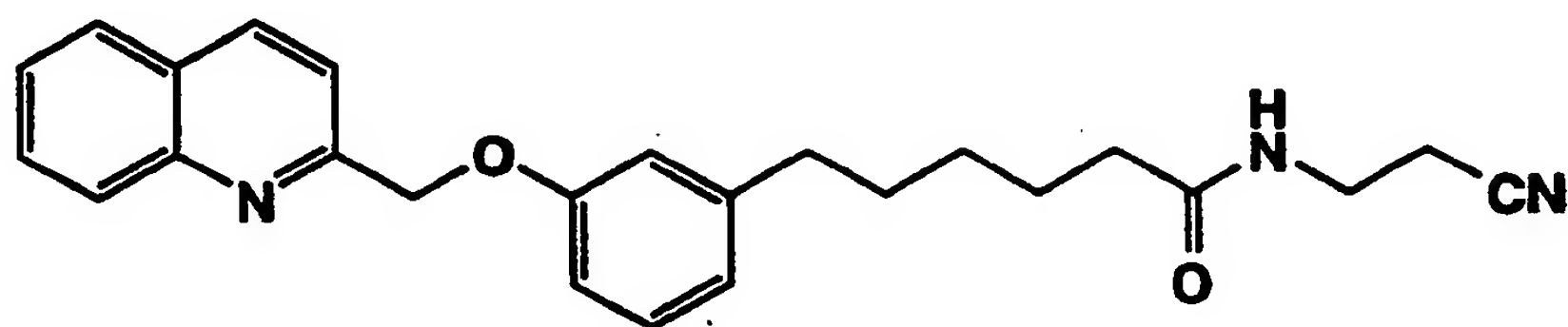
20

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール=9: 1);

NMR (DMSO- d_6) : δ 8.90 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7, 3.5$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H)。

5 参考例 11

N- (2-シアノエチル) -6- (3- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサンアミド



10

実施例 3 で製造した化合物 (3.25 g)、3-アミノプロピオニトリル (0.84 ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (189 mg) を塩化メチレン (90 ml) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (2.67 g) を加えた後、室温で 10 時間攪拌した。反応
15 混合溶液を塩化メチレンで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.63 g) を得た。

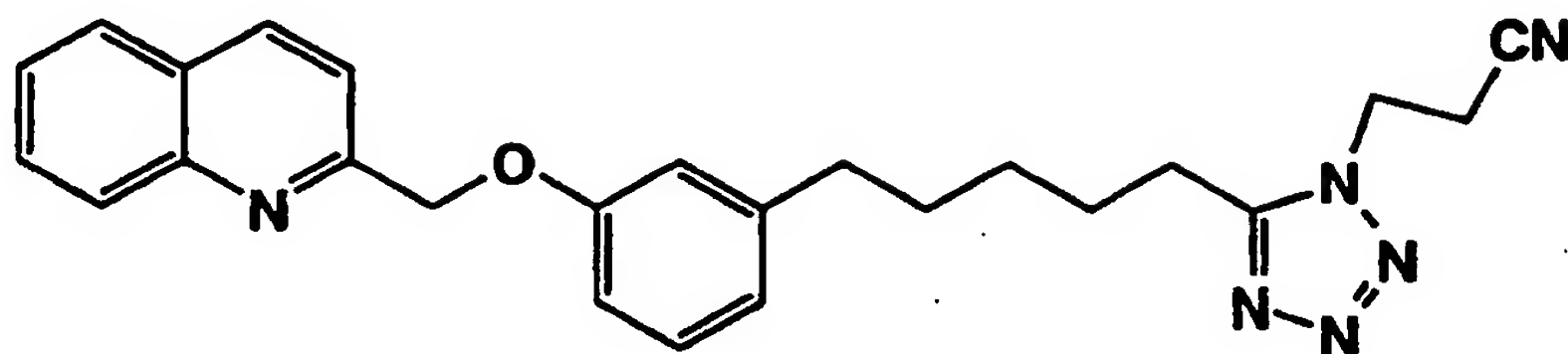
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム：メタノール=20：1)；

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J=8.4, 1.4$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.88-6.74 (3H, m), 6.04-5.84 (1H, br), 5.38 (2H, s), 3.54-3.42 (2H, m), 2.66-2.50 (4H, m), 2.16 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 1.74-1.53 (4H, m), 1.41-1.20 (2H, m)。

参考例 1.2

2- (3- (5- (1- (2-シアノエチル) テトラゾール-5-イル) ペンチル) フェノキシメチル) キノリン

5



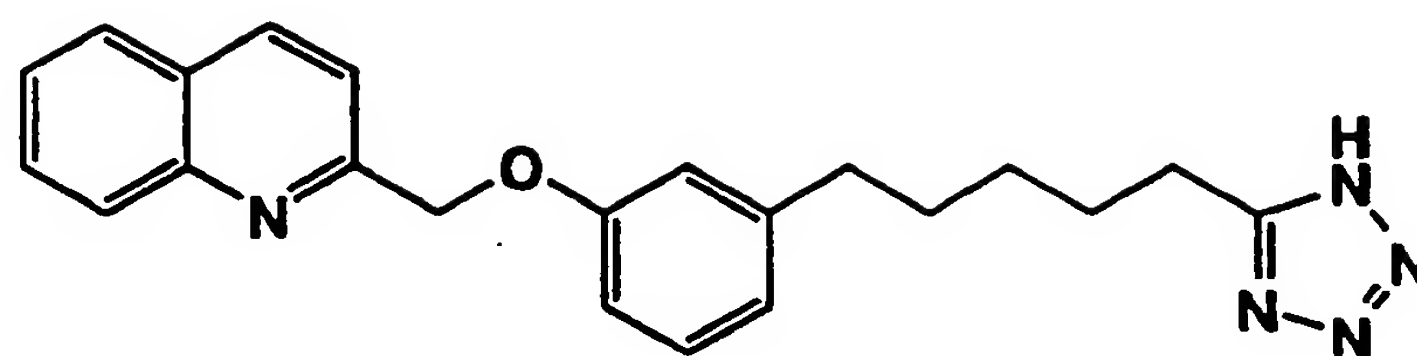
参考例 1.1 で製造した化合物 (1.00 g) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、氷冷下、5 塩化リン (537 mg) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 2 時間
 10 攪拌した。反応混合溶液を -5℃ に冷却後、トリメチルシリルアジド (0.64 ml) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、下記物性値を有する標
 15 題化合物 (1.05 g) を得た。

TLC : R_f 0.37 (クロロホルム：メタノール=20：1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 7.2Hz), 6.87 (1H, br), 6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 4.48 (2H, t, J=6.8Hz), 3.06
 20 (2H, t, J=6.8Hz), 2.85 (2H, t, J=7.8Hz), 2.60 (2H, t, J=7.4Hz), 1.86 (2H, qui, J=7.4Hz), 1.76-1.54 (2H, m), 1.52-1.31 (2H, m)。

実施例 4

2- (3- (5- (1H-テトラゾール-5-イル) ペンチル) フェノキシメ
 25 チル) キノリン



参考例 12 で製造した化合物 (1.05 g) をメタノール (25 ml) に溶解し、
 5 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応
 混合溶液に 1 N 塩酸 (10 ml) を加えた後、メタノールを減圧留去した。水層
 を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、
 下記物性値を有する本発明化合物 (699 mg) を得た。

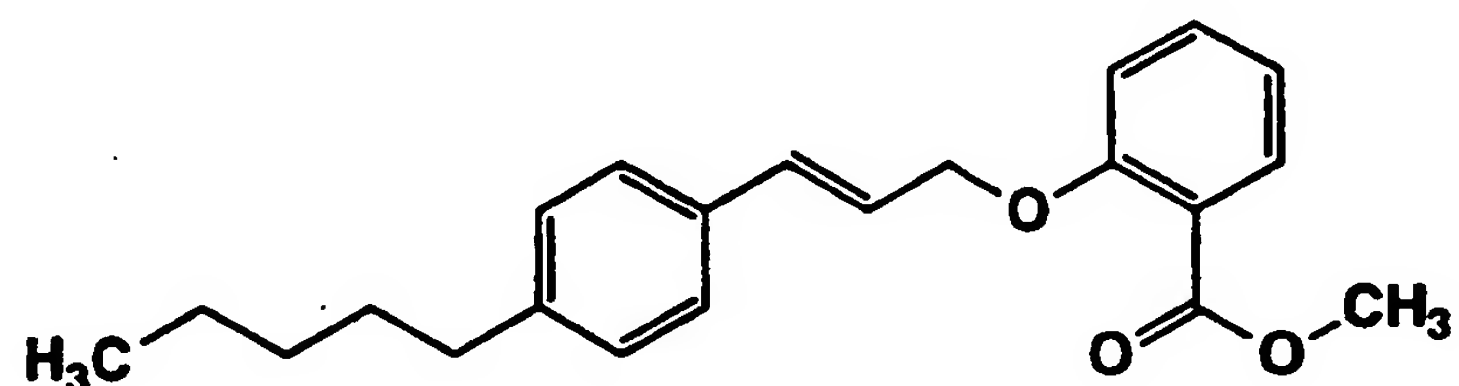
TLC: Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H, t, J=8.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 6.64 (1H, br), 5.39 (2H, s), 2.98 (2H, t, J=7.4Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.79 (2H, qui, J=7.4Hz), 1.53 (2H, qui, J=7.0Hz), 1.38-1.17 (2H, m)。

15

実施例 5

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



20

水素化ナトリウム (1.3 g) のジメチルホルムアミド (35 ml) 懸濁液に、
 2 - ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル (5.3 g) のジメチルホルムアミド (30

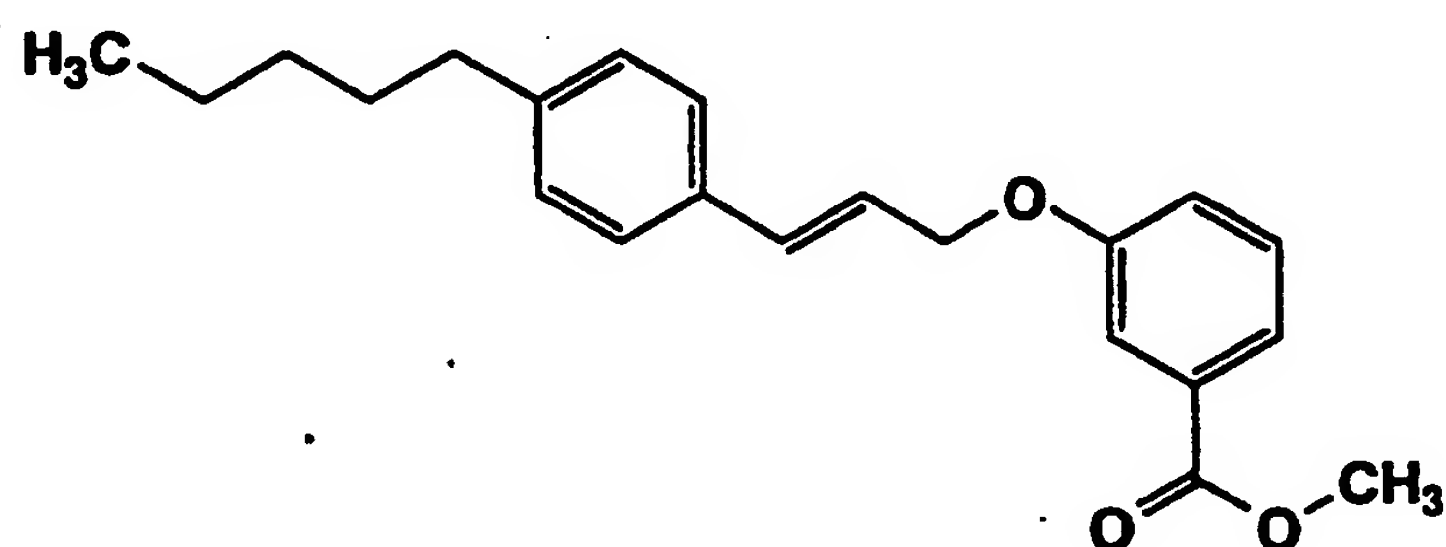
- m l) 溶液を 0℃にて加えた後、室温で 10 分間攪拌した。反応混合溶液に 4-ペンチルシンナミルクロリド (8.3 g、特開昭 60-142936 号明細書、参考例 2 記載化合物) のジメチルホルムアミド (35 m l) 溶液を加え、60℃で 3 時間攪拌した。反応混合溶液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製し、標題化合物 (8.4 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 1 記載化合物) を得た。

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (4)

- 10 実施例 5 において、2-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルの代わりに、3-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル、4-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルおよび 2-メルカプト安息香酸・メチルエステルを用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (1) ~ 5 (3) の化合物を製造した。また、4-ペンチルシンナミルクロリドの代わりに 4-メチルシンナミルクロリドを用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (4) の化合物を製造した。

実施例 5 (1)

3- (4-ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



20

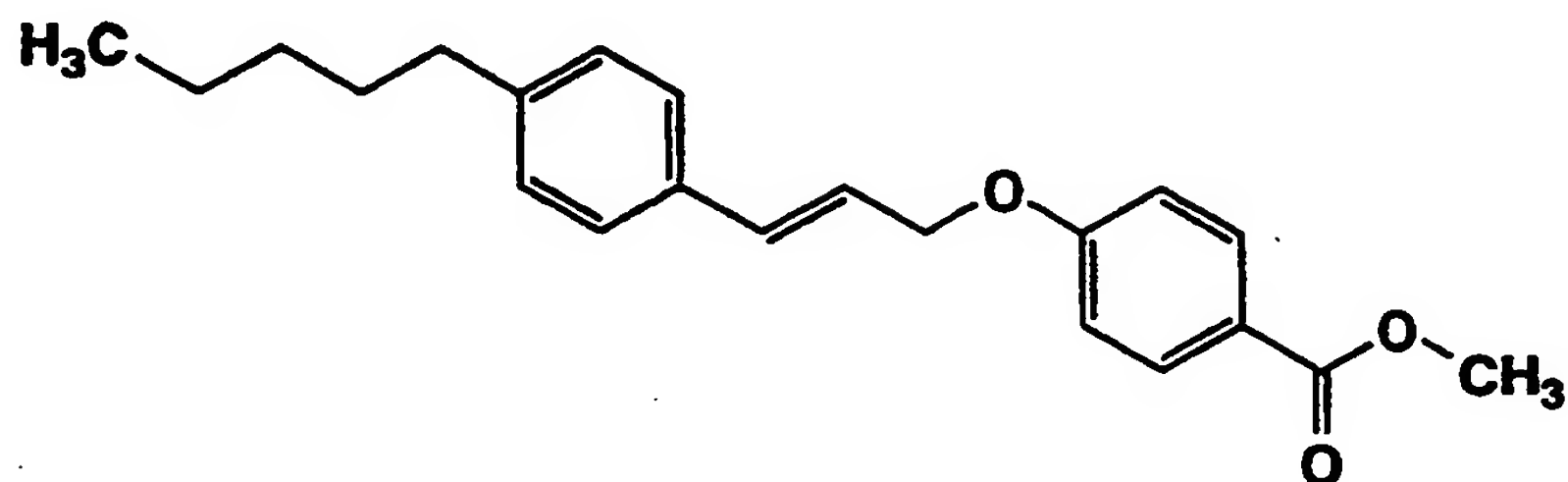
TLC: Rf 0.61 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1)；

NMR (CDCl₃): δ 7.70-7.60 (2H, m), 7.40-7.25 (3H, m), 7.20-7.10 (3H, m), 6.73

(1H, d, J=16.0Hz), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.73 (2H, d, J=6.0Hz), 3.92 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.50-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

実施例 5 (2)

5 4 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル

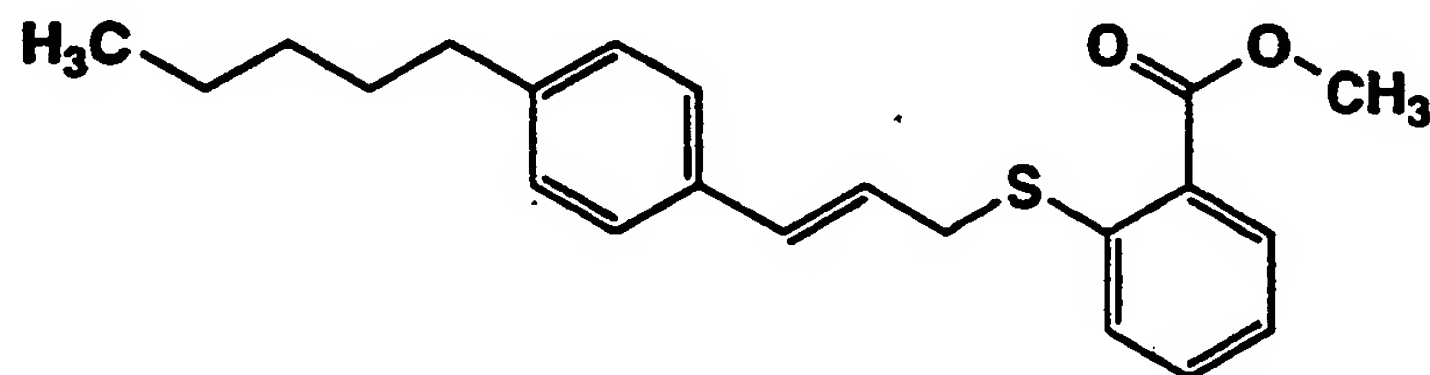


TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.00 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 6.72 (1H, d, J=16.0Hz), 6.34 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.74 (2H, d, J=6.0Hz), 3.88 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

15 実施例 5 (3)

2 - (4 - ペンチルシンナミルチオ) 安息香酸・メチルエステル



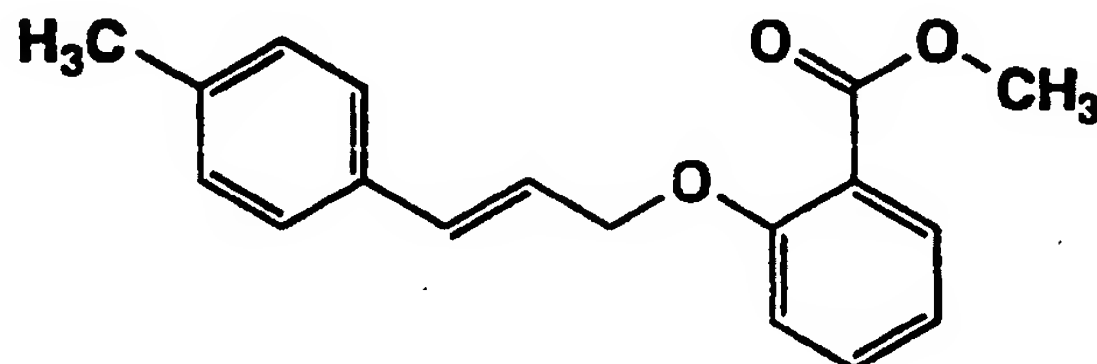
20 TLC: Rf 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.95 (1H, d, J=7.0Hz), 7.50-7.35 (2H, m), 7.26 (2H, d,

J=8.5Hz), 7.25-7.10 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.5Hz), 6.62 (1H, d, J=16.0Hz), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.92 (3H, s), 3.77 (2H, d, J=7.0Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=7.5Hz)。

5 実施例 5 (4)

2 - (4 - メチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



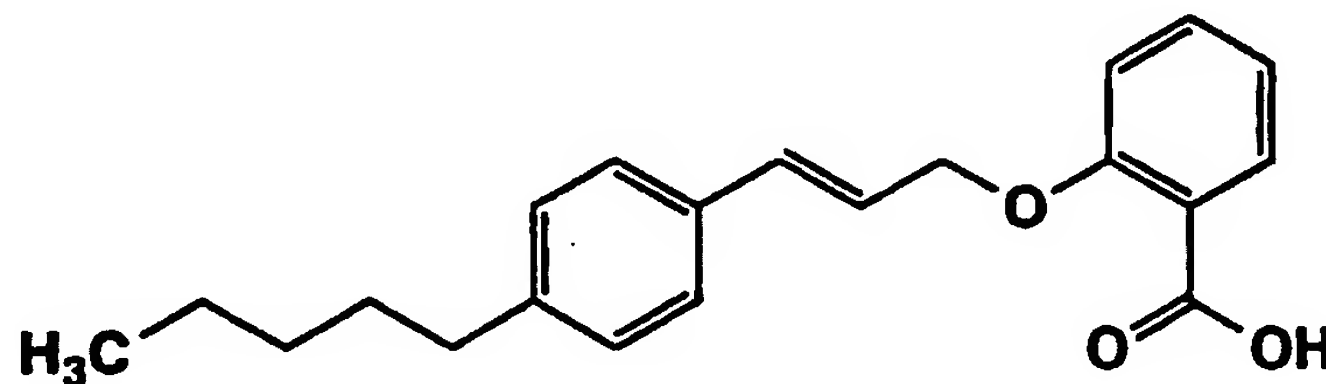
10 TLC: Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.81 (1H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 7.45 (1H, ddd, J=1.5, 7.5, 7.5Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0Hz), 7.05-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=16.0Hz), 6.37 (1H, dt, J=16.0, 5.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5.5Hz), 3.91 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

15

実施例 6

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸



20

実施例 5 で製造した化合物 (8.38 g) のメタノール-テトロヒドロフラン混合溶液 (100 ml、1 : 1) に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え、

室温で1晩攪拌した。反応混合溶液に1 N塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。ヘキサンと酢酸エチルを用いて再結晶を行ない、本発明化合物 (7.39 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物) を得た。

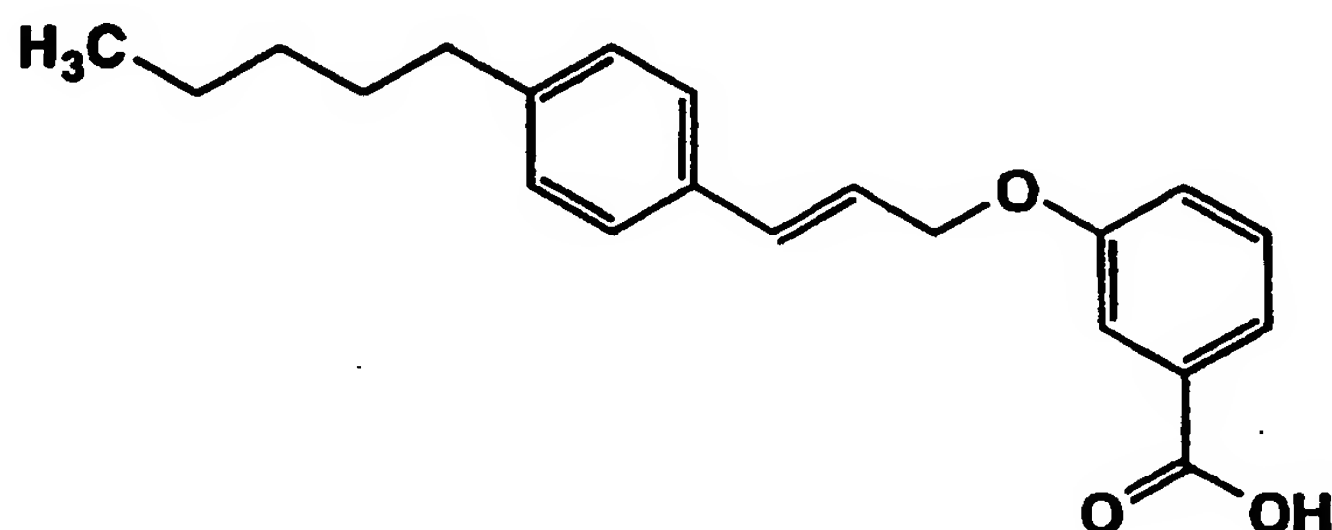
5

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (4)

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (4) で製造した化合物を、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

10 実施例 6 (1)

3 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸



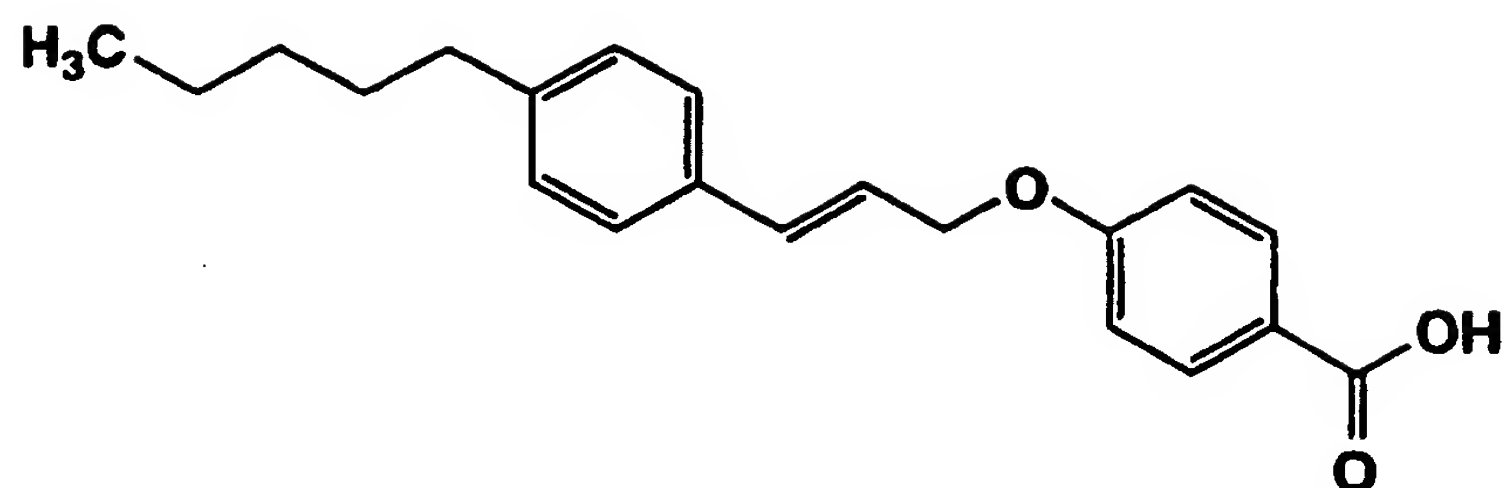
15 TLC: Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO): δ 7.60-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.20 (1H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5Hz), 4.77 (2H, d, J=5.5Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.5Hz)。

20

実施例 6 (2)

4 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸

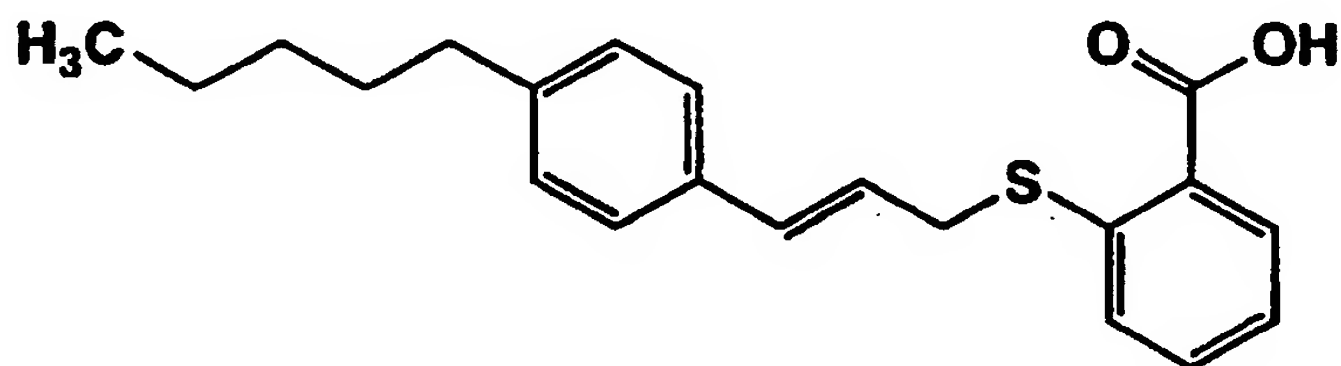


TLC: Rf 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (d₆-DMSO): δ 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 7.06 (2H, d, J=9.0Hz), 6.75 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.78 (2H, d, J=6.0Hz), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.5Hz)。

実施例 6 (3)

10 2 - (4 - ペンチルシンナミルチオ) 安息香酸

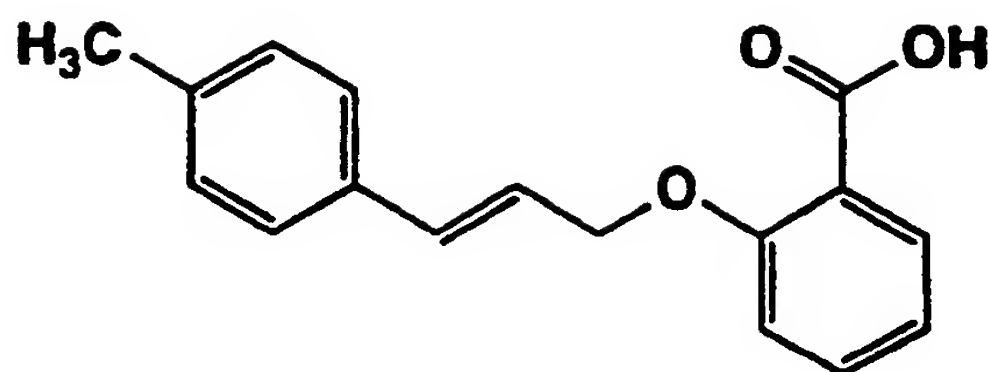


TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

15 NMR (d₆-DMSO): δ 13.00 (1H, br.), 7.87 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55-7.45 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.10 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=8.0Hz), 6.66 (1H, d, J=16.0Hz), 6.28 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.80 (2H, d, J=7.0Hz), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.85 (3H, t, J=7.5Hz)。

20 実施例 6 (4)

2 - (4 - メチルシンナミルオキシ) 安息香酸

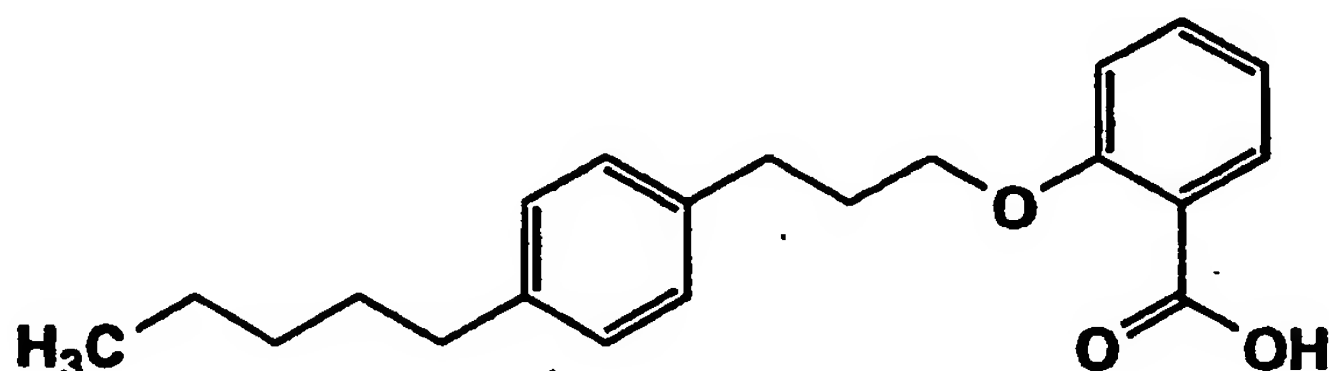


TLC: Rf 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

- 5 NMR (d_6 -DMSO): δ 12.6 (1H, br.), 7.65 (1H, dd, $J=1.5, 7.5$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J=1.5, 7.5, 7.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=7.5, 1.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J=1.0, 7.5, 7.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$ Hz), 4.78 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.29 (3H, s).

10 実施例 7

2-(3-(4-ペンチルフェニル)プロポキシ)安息香酸

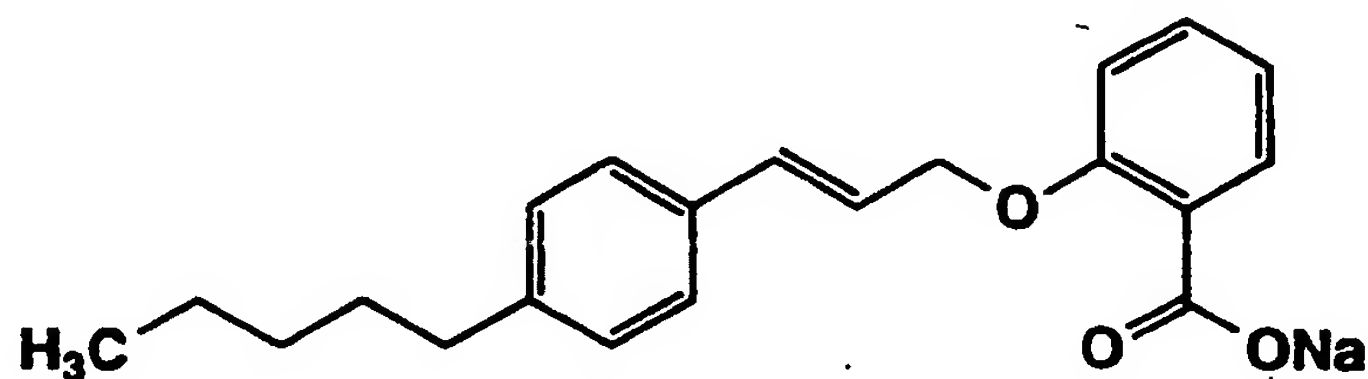


- 15 実施例 6 で製造した化合物 (98 mg) とロジウム-塩化アルミニウム (20 mg) をメタノール (10 ml) に加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、下記物性を有する本発明化合物 (42 mg) を得た。
- 20 TLC: Rf 0.58 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
- NMR (d_6 -DMSO): δ 8.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J=2.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J=1.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.11 (4H, s), 6.99 (1H, dd, $J=1.0, 8.0$ Hz),

4.24 (2H, t, J=6.5Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35-2.15 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

実施例 8

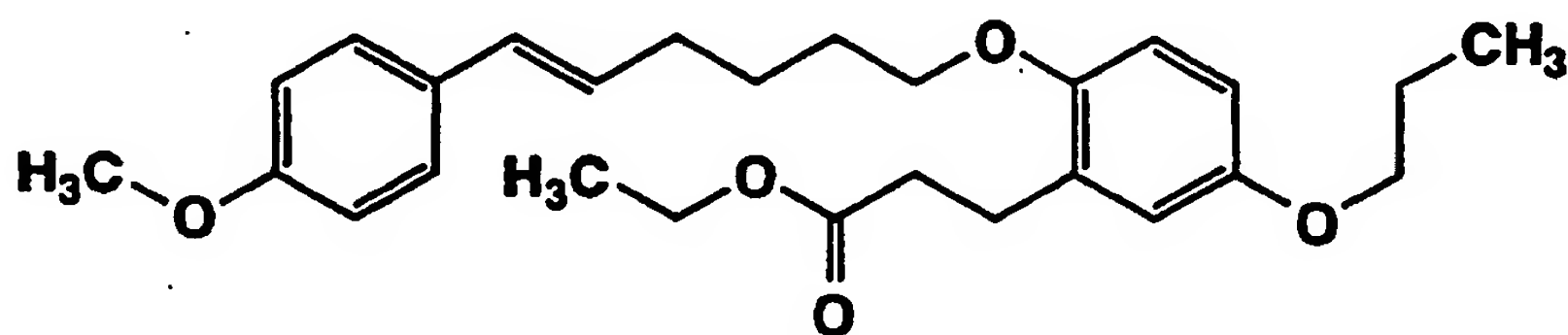
5 2- (4-ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・ナトリウム塩



実施例 6 で製造した化合物 (5.0 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄後、乾燥し、本発明化合物 (3.32 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物) を得た。

実施例 9

15 3- (1- ((5 E) -6- (4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニルオキシ) -4-プロポキシベンゼン-2-イル) プロパン酸・エチルエステル



20 60%水素化ナトリウム (0.96 g) にジメチルホルムアミド (50 ml) を加えて氷冷下攪拌した。反応液に 3- (1-ヒドロキシー-4-プロポキシベンゼン-2-イル) プロパン酸・エチルエステル (5.04 g、特開平 3-261752 号明細書記載の方法に従って製造した。) のジメチルホルムアミド (45 ml) 溶液を滴

下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液に (5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルブロミド (6.46 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (6.90 g) を得た。

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)；

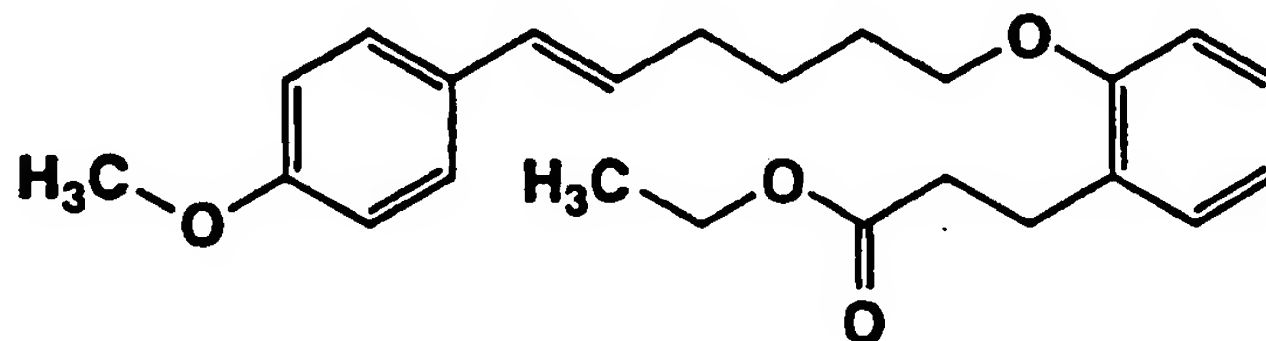
NMR (CDCl₃) : δ 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.69-6.75 (3H, m), 6.35 (1H, d, J=17.0Hz), 6.08 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 3.93 (2H, t, J=6.2Hz), 3.85 (2H, t, J=6.7Hz), 3.80 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 1.58-1.90 (6H, m), 1.22 (3H, t, J=6.7Hz), 1.01 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (2)

15 実施例 9 において、3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステルまたはその誘導体に、(5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルブロミドまたはその誘導体を実施例 9 と同様にして作用させることにより、下記の本発明化合物を得た。

20 実施例 9 (1)

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ)ベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステル

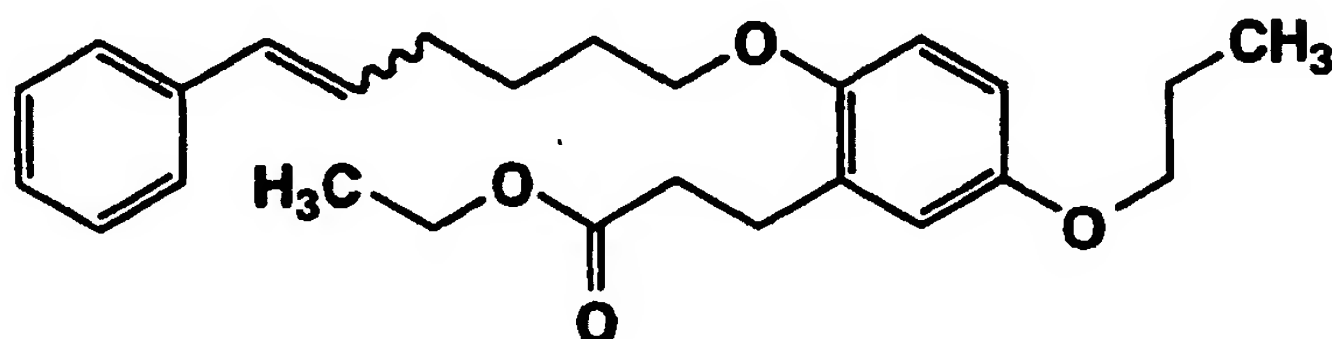


TLC: Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.15 (2H, d, J=7.4Hz), 6.80-6.89 (4H, m), 6.36 (1H, d, J=16.2Hz), 6.09 (1H, dd, J=16.2, 7.0Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 3.80 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=9.4Hz), 2.60 (2H, t, J=8.0Hz), 2.27 (2H, q, J=7.0Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 9 (2)

3 - (1 - ((5 E Z) - 6 - フェニル - 5 - ヘキセニル オキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステル

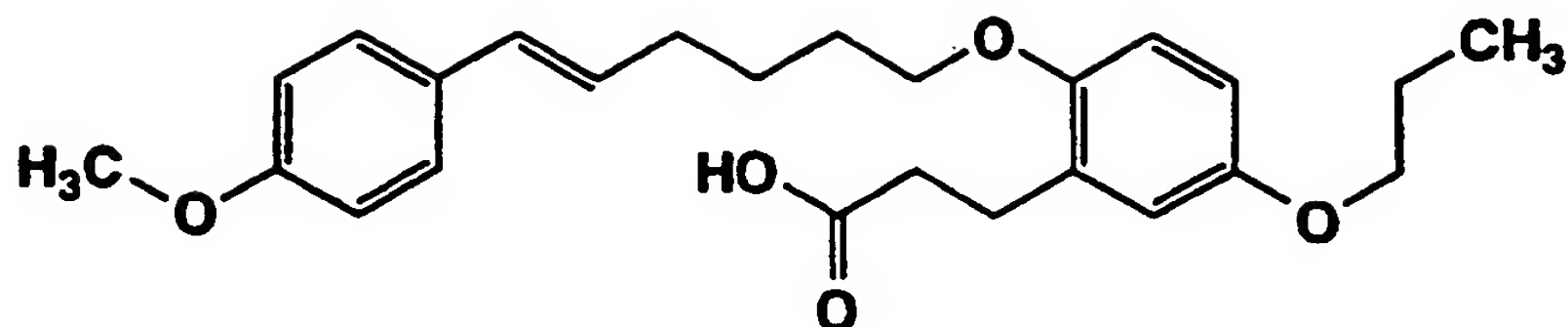


TLC: Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.19-7.38 (5H, m), 6.65-6.77 (3H, m), 6.38- 6.47 (1H, m), 6.23 (0.5H, dt, J=15.9, 6.5Hz, E-isomer), 5.68 (0.5H, dt, J=11.5, 7.3Hz, Z-isomer), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 3.81-3.97 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.24-2.46 (2H, m), 1.59-1.90 (6H, m), 1.18-1.26 (3H, m), 1.02 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 10

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニル オキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸



- 実施例 9 で製造した化合物 (5.49 g) をエタノール (38 ml) およびテトラヒドロフラン (62 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (37.4 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.59 g、特開平 3-261752 号明細書、実施例 21 記載化合物) を得た。

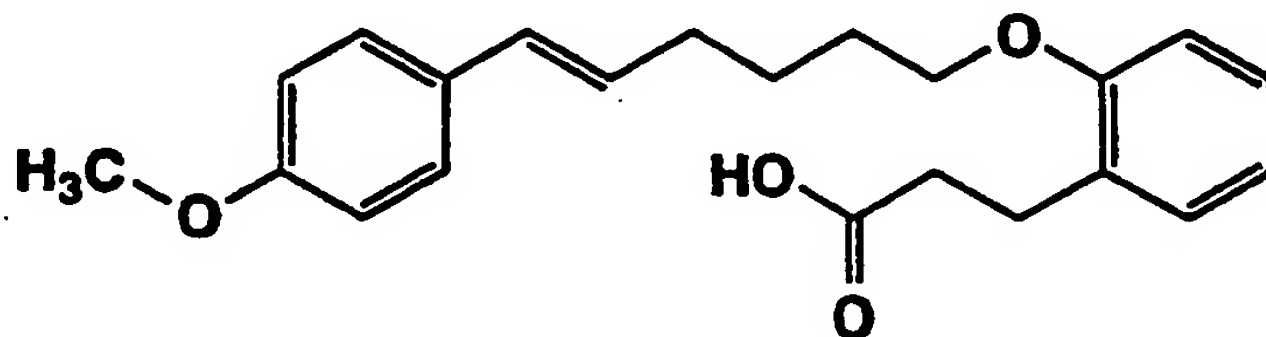
10

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (2)

実施例 9 (1) ~ 9 (2) で製造した化合物を実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

15 実施例 10 (1)

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) ベンゼン - 2 - イル) プロパン酸



20

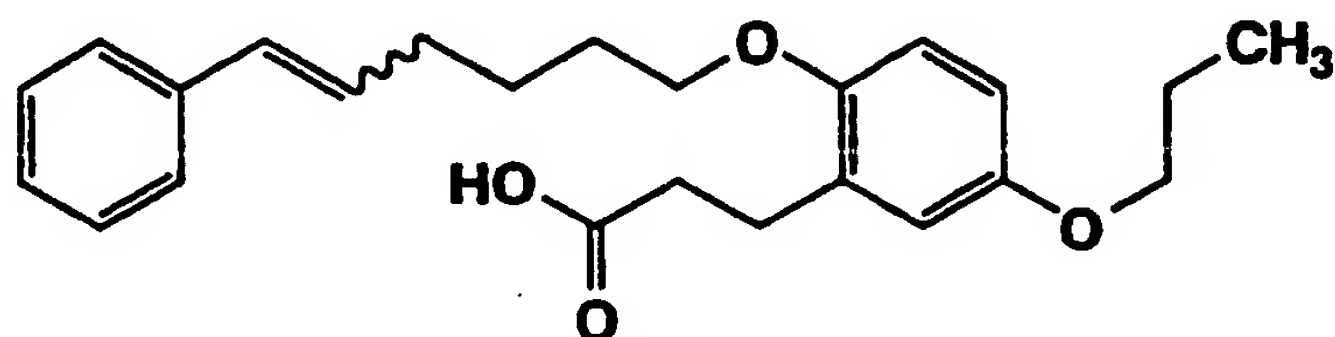
TLC: R_f 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.16 (2H, d, J=7.4Hz), 6.81-6.90 (4H, m), 6.36 (1H, d, J=16.0Hz), 6.08 (1H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz),

3.80 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.27 (2H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 1.58-1.72 (2H, m)。

実施例 10 (2)

- 5 3 - (1 - ((5 E Z) - 6 - フェニル - 5 - ヘキセニルオキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸

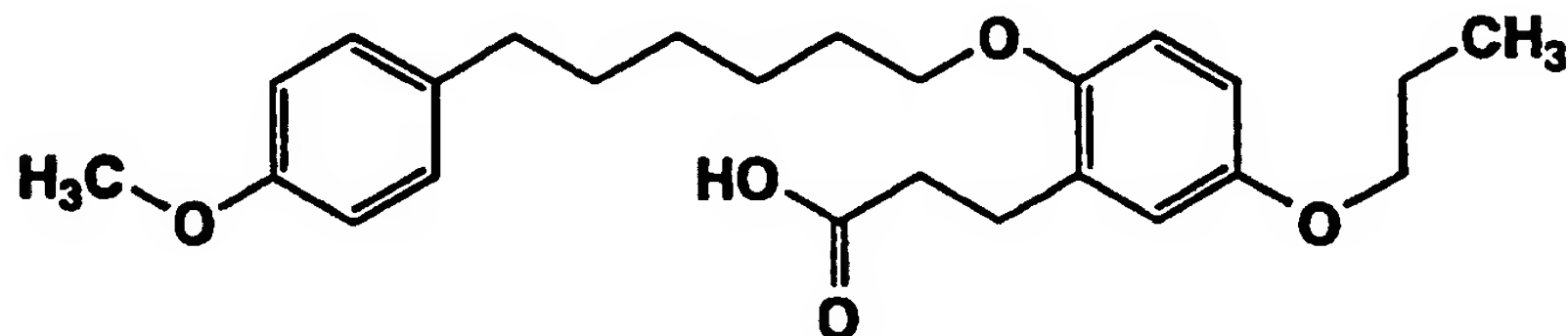


- 10 TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.18-7.37 (5H, m), 6.66-6.75 (3H, m), 6.37-6.47 (1H, m),
 Z: 6.22 (0.5H, ddd, J=14.4, 7.2, 7.2Hz), E: 5.68 (0.5H, ddd, J=15.8, 6.4, 6.4Hz), 3.94
 (2H, t, J=6.2Hz), 3.85 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m),
 2.23-2.42 (2H, m), 1.58-1.91 (6H, m), 1.02 (3H, t, J=7.2Hz)。

15

実施例 11

- 3 - (1 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ヘキシルオキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸



20

実施例 10 で製造した化合物を参考例 4 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

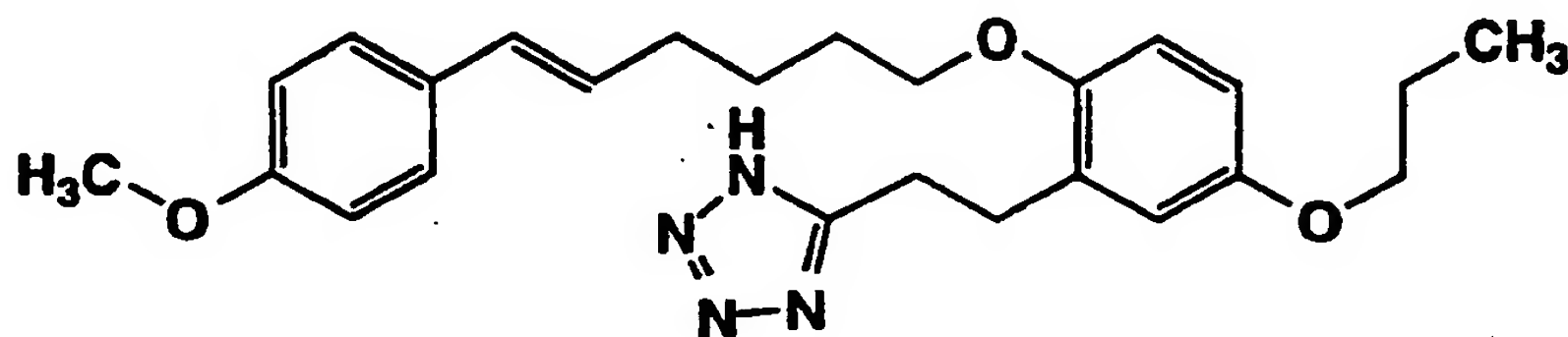
NMR (CDCl₃): δ 7.10 (2H, d, J = 7 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7 Hz), 6.85-6.70 (3H, m), 3.95-3.80 (4H, m), 3.80 (3H, s), 2.90 (2H, br), 2.85 (2H, br), 2.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.85-1.20 (10H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

5

実施例 1 2

1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) - 2 - (2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - プロポキシベンゼン

10



実施例 1 0 で製造した化合物を参考例 1 1 → 参考例 1 2 → 実施例 4 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

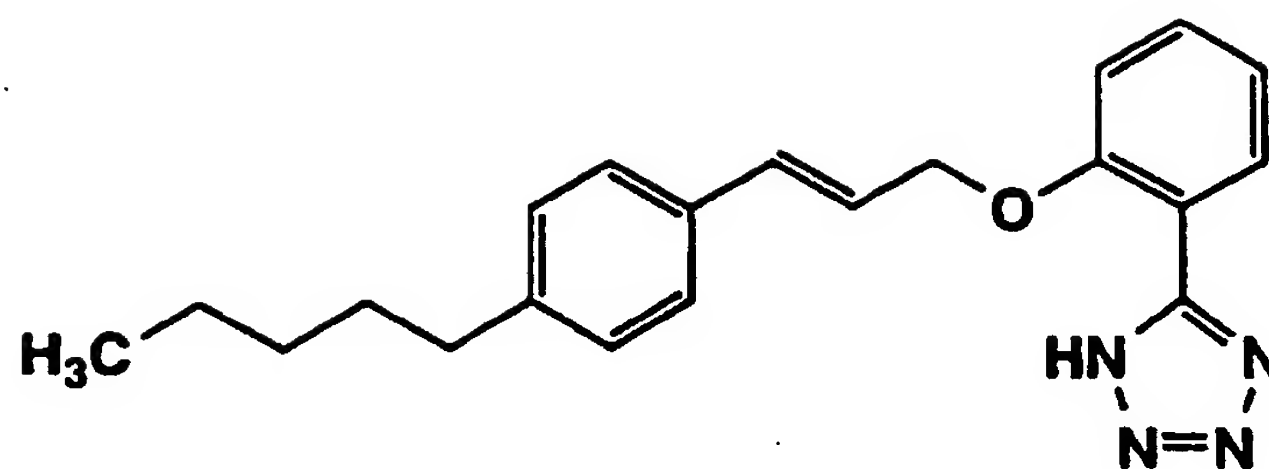
15 TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: メタノール = 20:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 6.65-6.74 (3H, m), 6.32 (1H, d, J=16.0Hz), 6.04 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.79 (2H, t, J=6.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=6.8Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8Hz), 2.23 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.52-1.90 (6H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz)。

20

実施例 1 2 (1)

4 - ((1 E) - 3 - (2 - (テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 1 - プロペニル) - 1 - ペンチルベンゼン



実施例 6 で製造した化合物を実施例 1 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

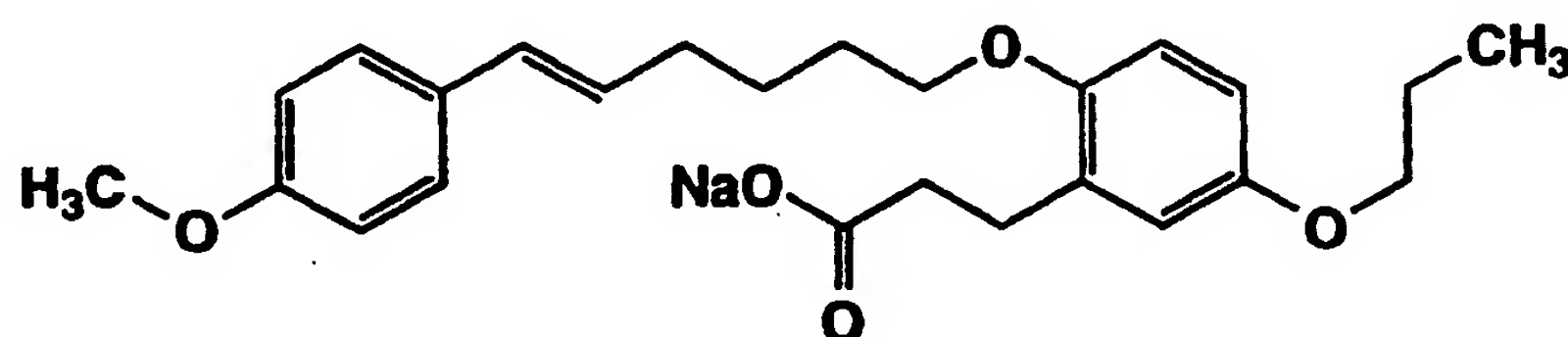
5 TLC: Rf 0.51 (メタノール: クロロホルム=1:10);

NMR (CDCl₃): δ 8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.54 (1H, ddd, J=2.0, 8.0, 8.0Hz), 7.36 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.10 (4H, m), 6.81 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5Hz), 4.94 (2H, d, J=6.5Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.5Hz)。

10

実施例 1 3

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・ナトリウム塩



15

実施例 1 0 で製造した化合物 (5.59 g) の 1,4-ジオキサン (100 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.1 ml) を滴下し、室温で 5 分間攪拌した。反応混合溶液を凍結乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

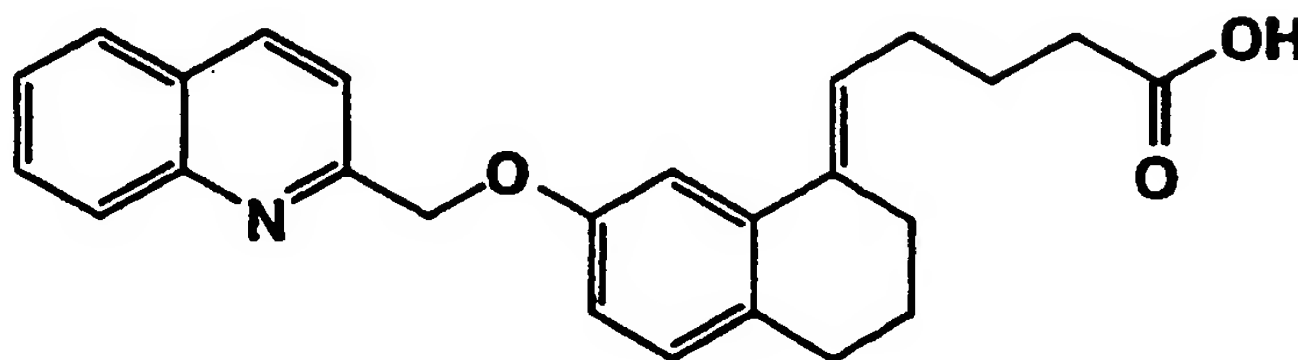
20 TLC: Rf 0.55 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5Hz), 6.51-6.70 (3H,

m), 6.22 (1H, d, J=16.0Hz), 5.85-6.02 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.68-3.85 (4H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 1.59-1.80 (4H, m), 1.38-1.45 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4Hz)。

5 実施例 14

(5E)-5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ペンタン酸



10

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロミド (5.65 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、氷冷下、t-ブトキシカリウム (2.86 g) を加えて、室温まで昇温し、1時間30分攪拌した。反応混合溶液に7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (3.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えて、室温で3時間攪拌し、還流下、一晚攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.37 g) を得た。

20 TLC: R_f 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3);

NMR (d₆-DMSO): δ 8.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.97-8.05 (2H, m), 7.79 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=2.5Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 5.99 (1H, t, J=7.0Hz), 5.37 (2H, s), 2.62 (2H, t, J=6.2Hz), 2.38 (2H, t, J=5.8Hz), 2.11-2.28 (4H, m), 1.57-1.75 (4H, m)。

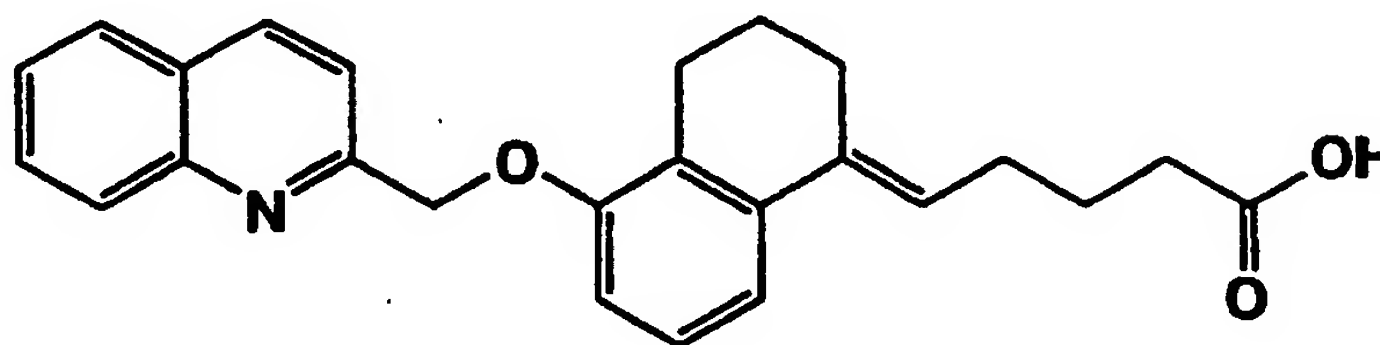
25

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (4)

7- (キノリン-2-イルメトキシ) -1-オキソ-1, 2, 3, 4-テ
 ラヒドロナフタレンまたは相当する誘導体に、4-カルボキシブチルトリフェ
 5 ニルホスホニウムブロミドまたは相当する誘導体を実施例 14 と同様に反応さ
 せることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

(5E) -5- (5- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テ
 10 トラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸



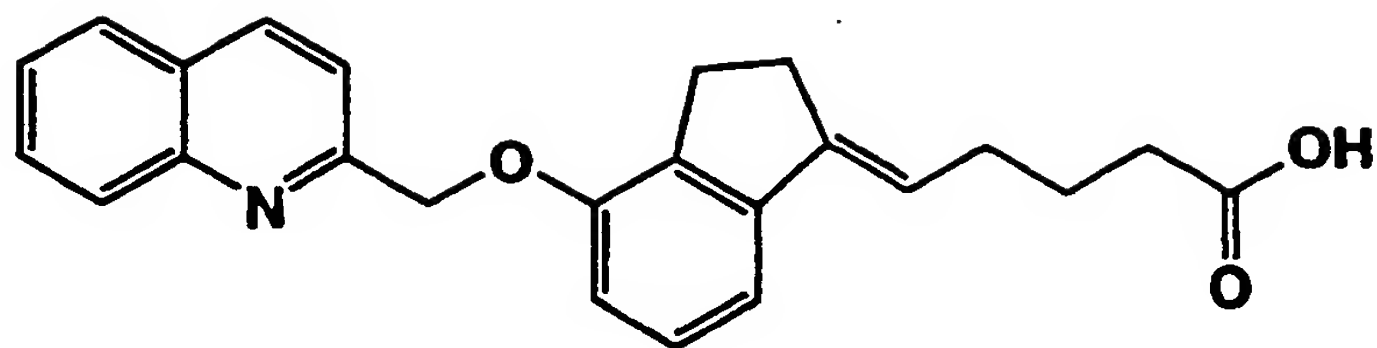
TLC: R_f 0.60 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

15 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 5.99 (1H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.5Hz), 2.47 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.5Hz), 2.29 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m)。

20

実施例 14 (2)

(5E) -5- (4- (キノリン-2-イルメトキシ) 1-インダリデン) ペ
 ンタン酸

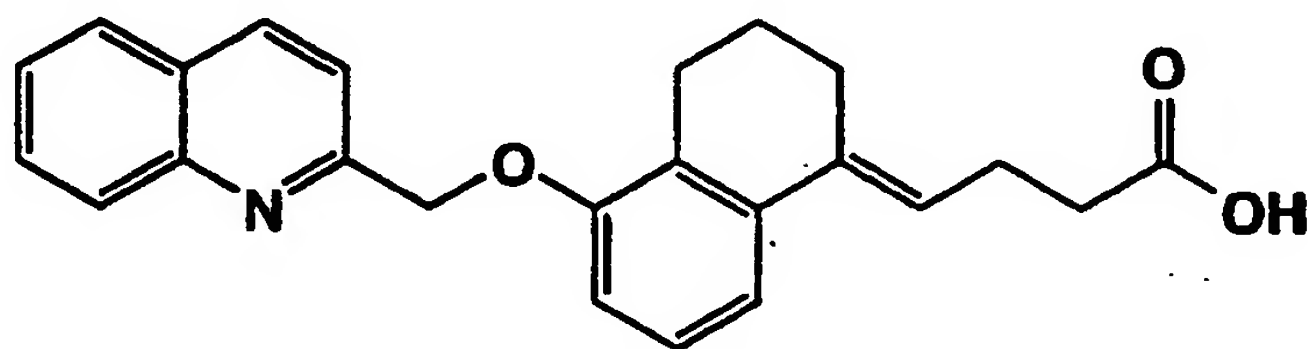


TLC: Rf 0.56 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (d_6 -DMSO): δ 8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.20-7.05 (2H, m), 6.83 (1H, m), 5.93 (1H, m), 5.40 (2H, s), 2.98 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.5Hz), 2.17 (2H, m), 1.67 (2H, m)。

実施例 14 (3)

10 (4E) - 4 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) ブタン酸



15 TLC: Rf 0.65 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

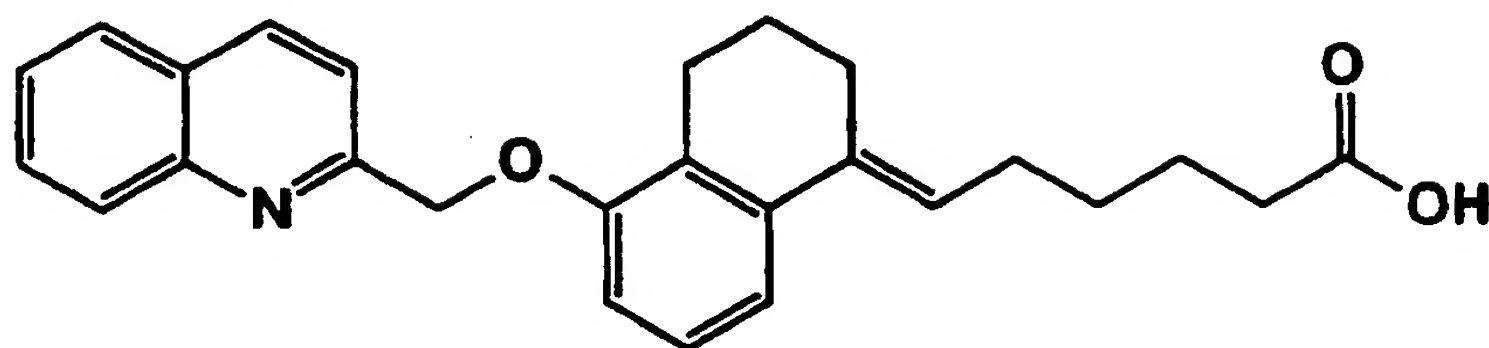
NMR ($CDCl_3$): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 5.99 (1H, m), 5.39 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=6.5Hz), 2.65-2.45 (6H, m), 1.88 (2H, m)。

20

実施例 14 (4)

(6E) - 6 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テ

トラヒドロ-1-ナフチリデン) ヘキサン酸



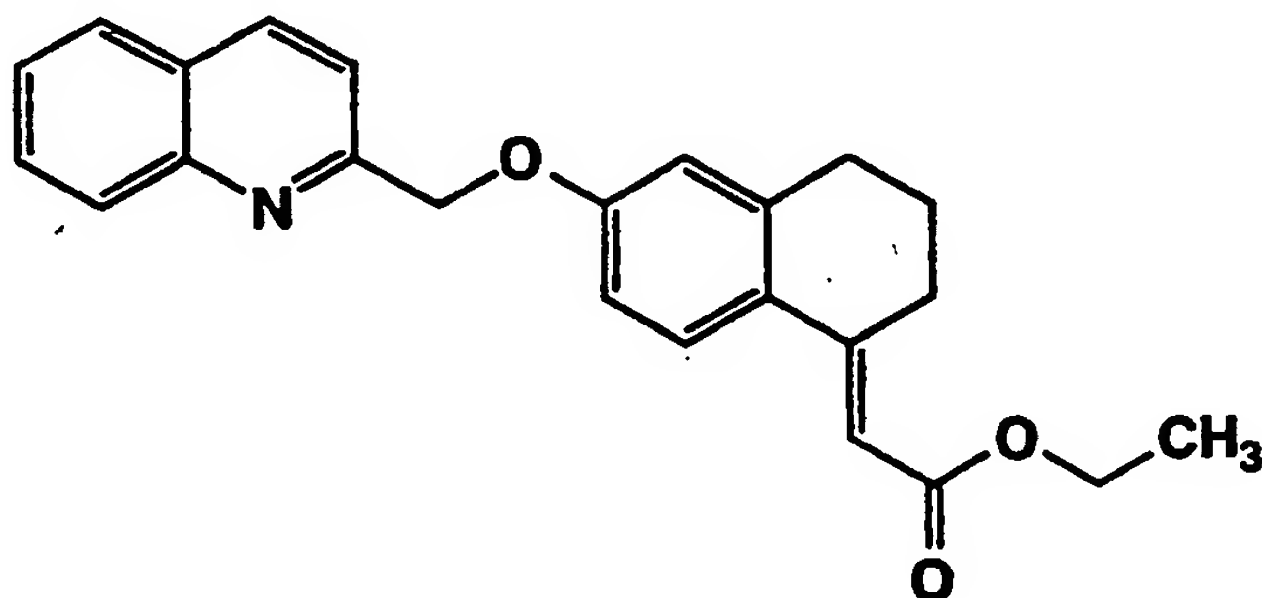
5 TLC:Rf 0.62 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.00 (1H, t, J=7.0Hz), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.5Hz), 2.48 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.5Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.87 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.53 (2H, m)。

実施例 15

(2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル

15



水素化ナトリウム (1.15 g、62.5%) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、ホスホノ酢酸トリエチル (6.73 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を-30℃で加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に 6-(キノリン-2-イ

ルメトキシ) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (3.03 g) を室温に加え、80℃で 1 日撹拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (530 mg) を得た。

TLC : R_f 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

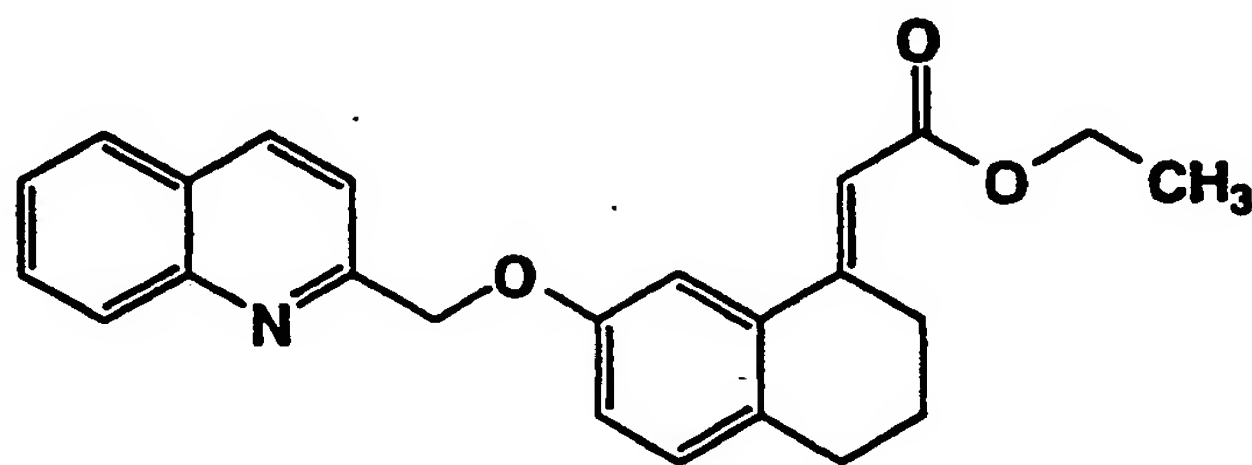
NMR (CDCl₃) : δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (dt, J = 2.0, 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (2)

実施例 15 と同様の目的の操作を行なうことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 15 (1)

(2E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル



TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

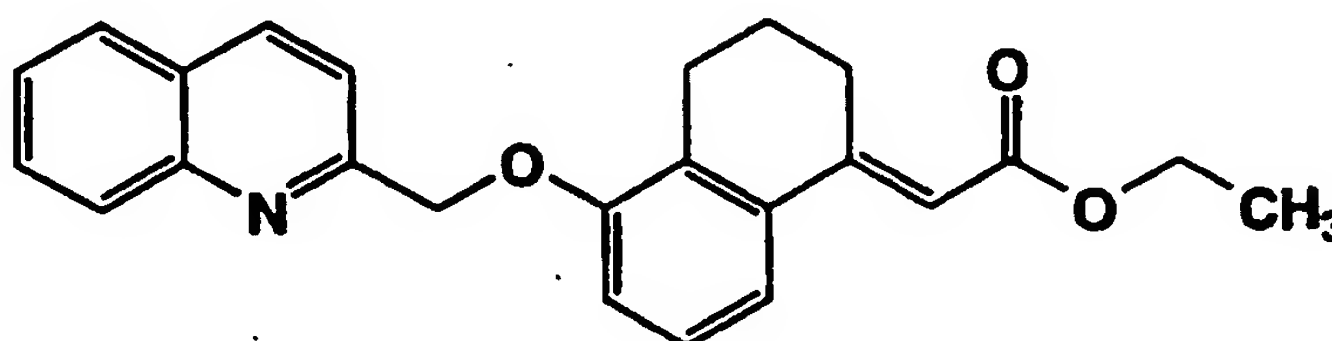
NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d,

J=8.5Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.30 (1H, t, J=1.5Hz), 5.40 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 3.15 (2H, dt, J=1.5, 6.5Hz), 2.72 (2H, t, J=6.5Hz), 1.82 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7.0Hz)。

5

実施例 15 (2)

(2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル



10

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

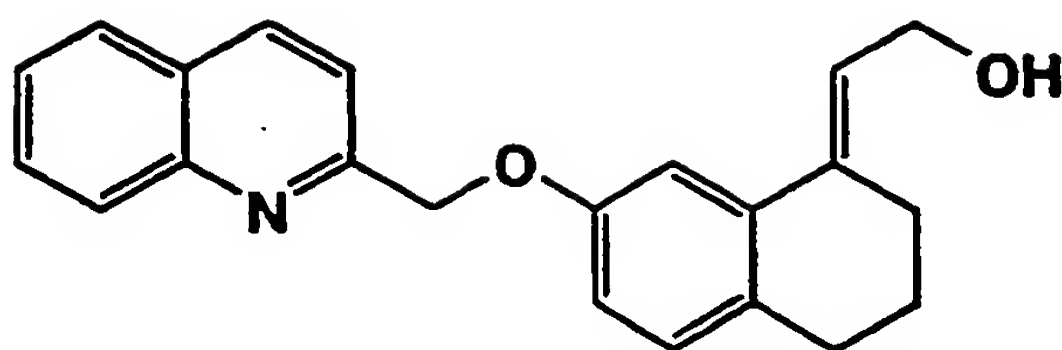
NMR (CDCl₃): δ 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

15

参考例 13

(2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エタノール

20



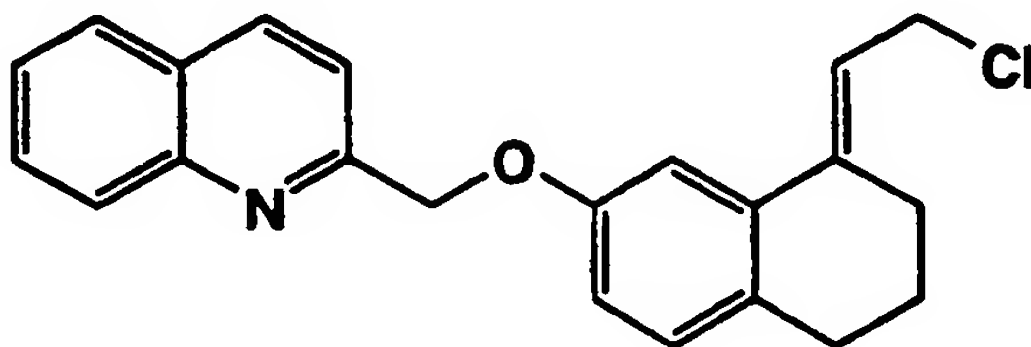
水素化リチウムアルミニウム (19 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に加え、アルゴンガス雰囲気下 -78°C で、実施例 15 (1) で製造した化合物 (37 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) を加え、 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルおよび硫酸マグネシウムを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (32 mg) を得た。

TLC: Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl_3) : δ 8.17 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 6.14 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 1.77 (2H, m)。

15 参考例 14

(2E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) エチルクロリド



20

N-クロロスクシンイミド (15 mg) を塩化メチレン (1 ml) に加え、アルゴンガス雰囲気下 0°C で、ジメチルスルフィド ($9\ \mu\text{l}$) を加えた後、参考例

13で製造した化合物 (29 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を 20℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合溶液に冷飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (25 mg) を得た。

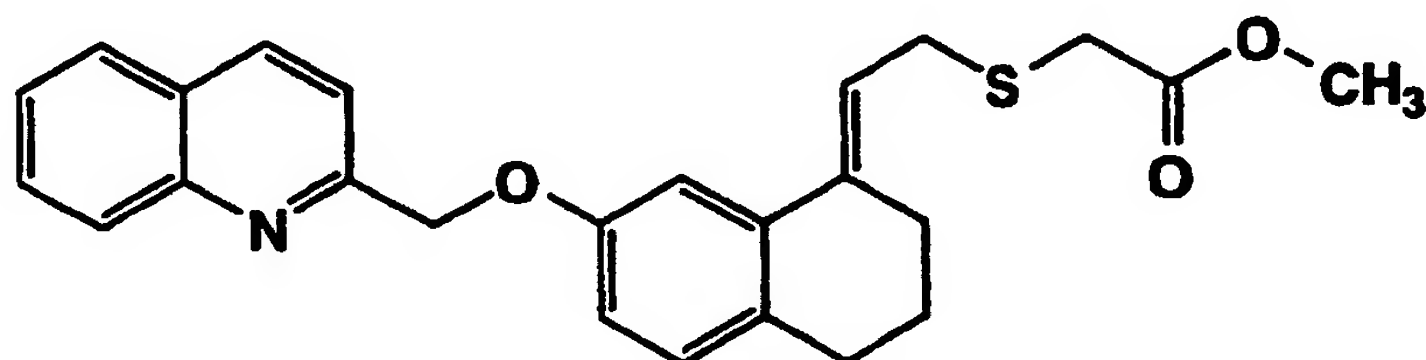
5 TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.5Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 2.5Hz), 6.16 (1H, t, J=6.5Hz), 5.39 (2H, s), 4.27 (2H, d, J=6.5Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.56 (2H, t, J=6.0Hz), 1.83 (2H, m)。

10

実施例 16

2-((2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ)酢酸・メチルエステル



15

参考例 14で製造した化合物 (25 mg)、チオグリコール酸メチル (9 μ l)、炭酸カリウム (15 mg) およびヨウ化カリウム (2 mg) のアセトニトリル (1 ml) 懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (14 mg) を得た。

20

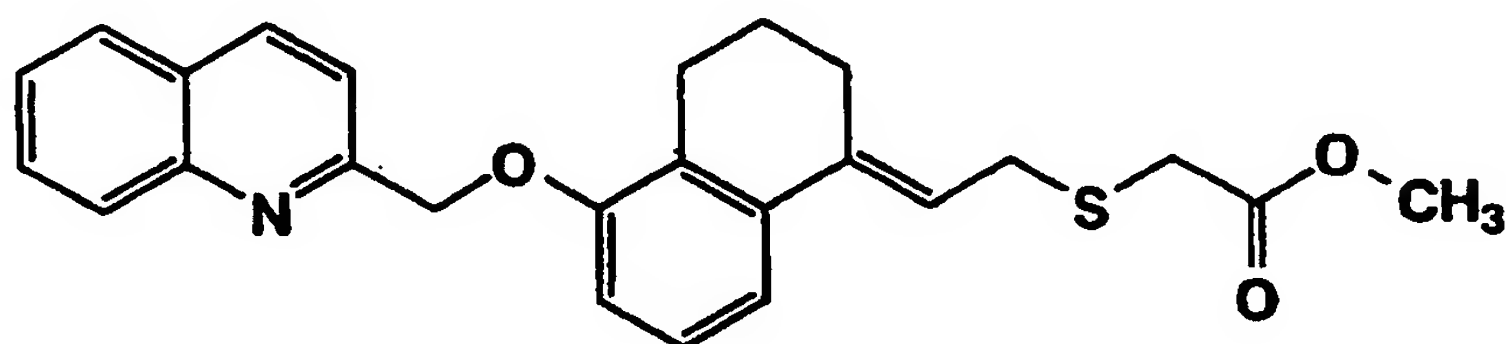
TLC: Rf 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, d,

J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 8.6, 6.9, 1.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.00 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.18 (2H, s), 2.72 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.51 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.81 (2H, tt, J = 6.1, 6.1 Hz)。

実施例 17

2 - ((2 E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸・メチルエステル



実施例 15 (2) で製造した化合物を参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 16 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

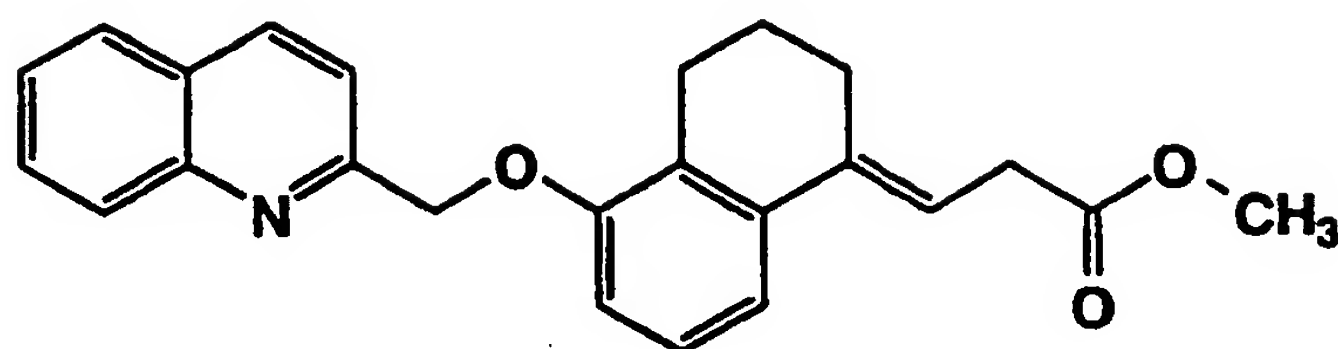
TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 5);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H)。

実施例 18

(3 E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テ

トラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸・メチルエステル

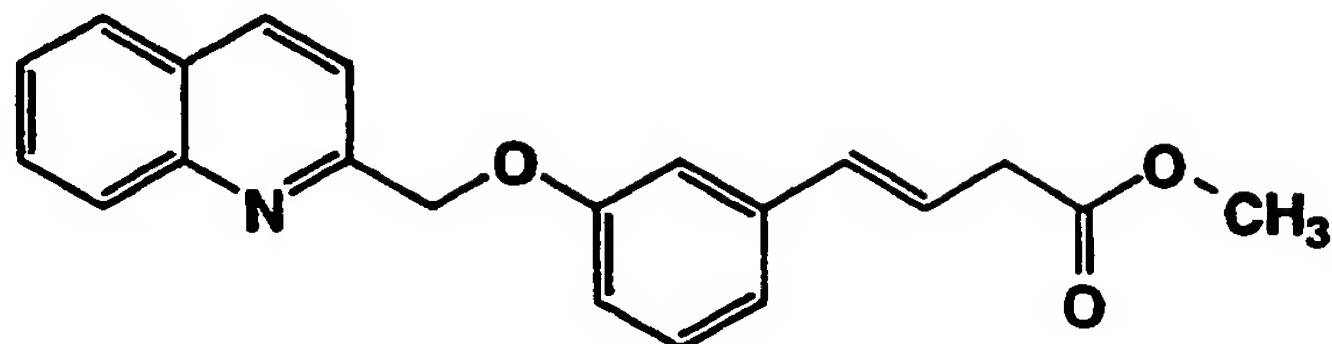


- 5 5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (1.52 g) および 3-カルボキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.76 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) およびジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (0.4 g, 60%) を 0℃ で加え、1 時間撹拌した。反応混合溶液を室温まで昇温後、5 時間撹拌した。反応混合溶液を氷水に加え、エーテルで洗浄後、水層を塩酸で中和し、混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:100) で精製した。精製物をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、ヨウ化メチル (0.31 ml)、炭酸カリウム (276 mg) を加え、2 時間撹拌した。反応混合溶液を氷水に加え、混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (51 mg) を得た。
- 20 TLC: R_f 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);
- NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)。
- 25

実施例 18 (1)

(3E) - 4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブター 3 -
エン酸・メチルエステル

5



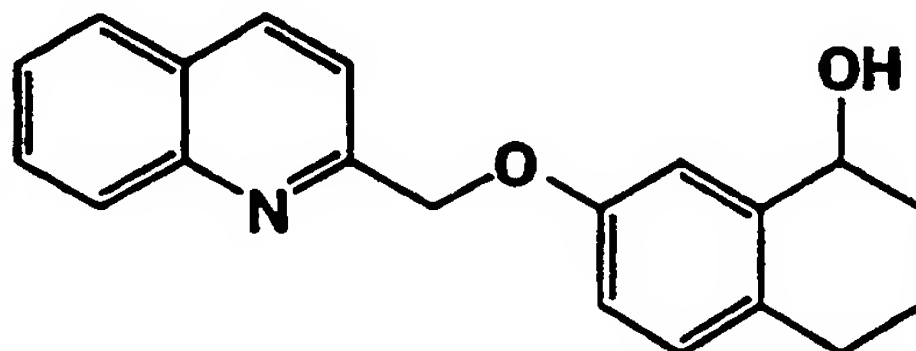
実施例 18 と同様の目的の操作を行なうことにより、下記物性値を有する本
発明化合物を得た。

10 TLC: Rf 0.42 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83
(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz,
1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J
= 2.0, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H),
15 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H),
3.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

参考例 15

2 - (1 - ヒドロキシー - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 7 - イル
20 オキシメチル) キノリン



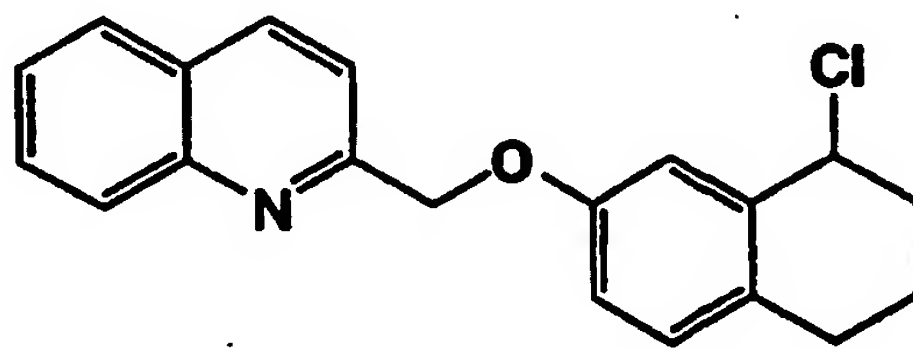
7- (キノリン-2-イルメトキシ) -1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (309 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (311 mg) を得た。

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル: ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.73 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 4H)。

15 参考例 1 6

2- (1-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシメチル) キノリン



20

参考例 1 5 で製造した化合物 (300 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.22 ml) を室温で加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (355 mg) を得た。

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

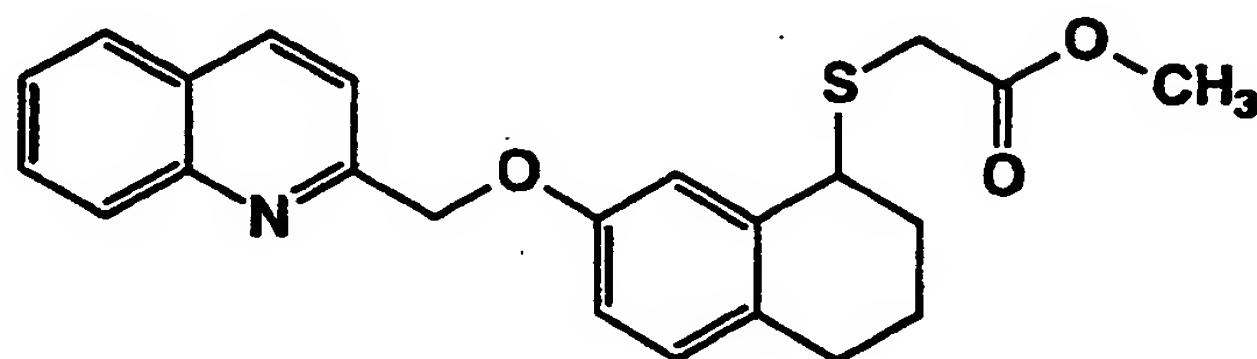
25 NMR (CDCl₃): δ 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.95-2.60 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 3H), 1.84 (m, 1H)。

5

実施例 19

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルチオ) 酢酸・メチルエステル



10

参考例 16 で製造した化合物を、実施例 16 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.78 (m, 1H)。

20

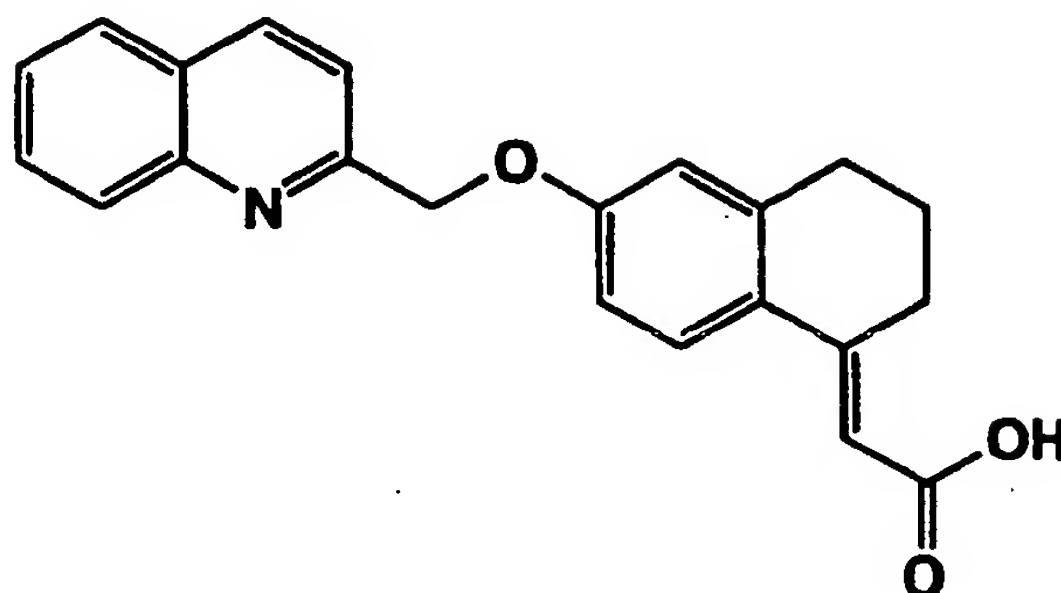
実施例 20 ~ 実施例 20 (7)

実施例 15 ~ 実施例 15 (2)、実施例 16、実施例 17、実施例 18 ~ 実施例 18 (1) および実施例 19 で製造した化合物を、実施例 3 と同様の目的
25 の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 20

(2E) - 2 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

5

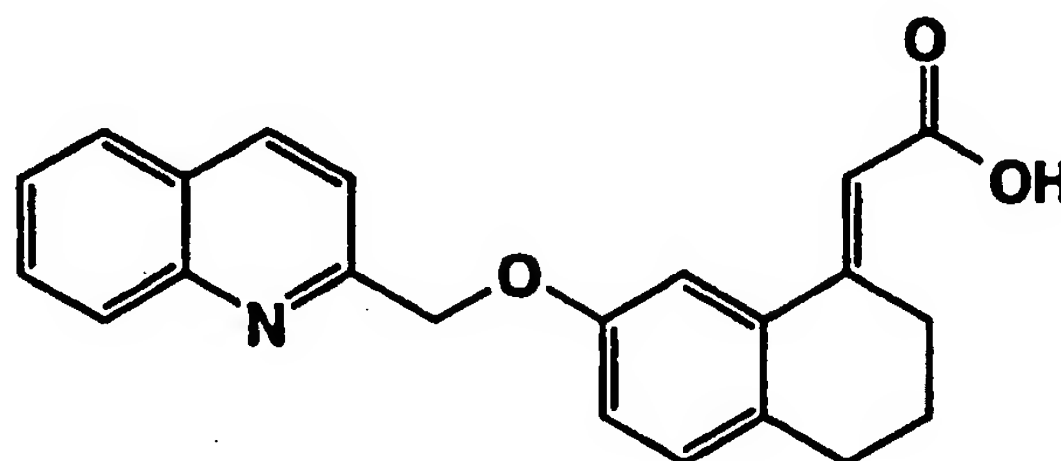


TLC: R_f 0.65 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.62 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.20 (1H, s), 5.40 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=6.0Hz), 2.74 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m)。

実施例 20 (1)

15 (2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

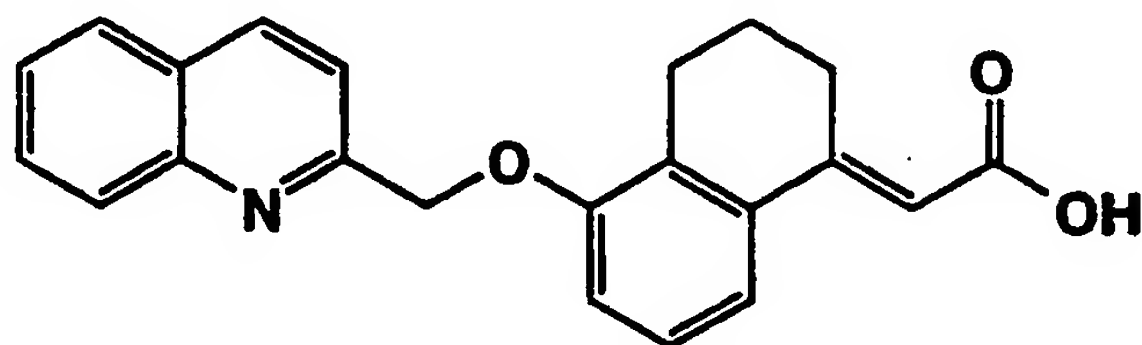


TLC: Rf 0.56 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO- d_6): δ 8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 6.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m)。

実施例 20 (2)

(2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

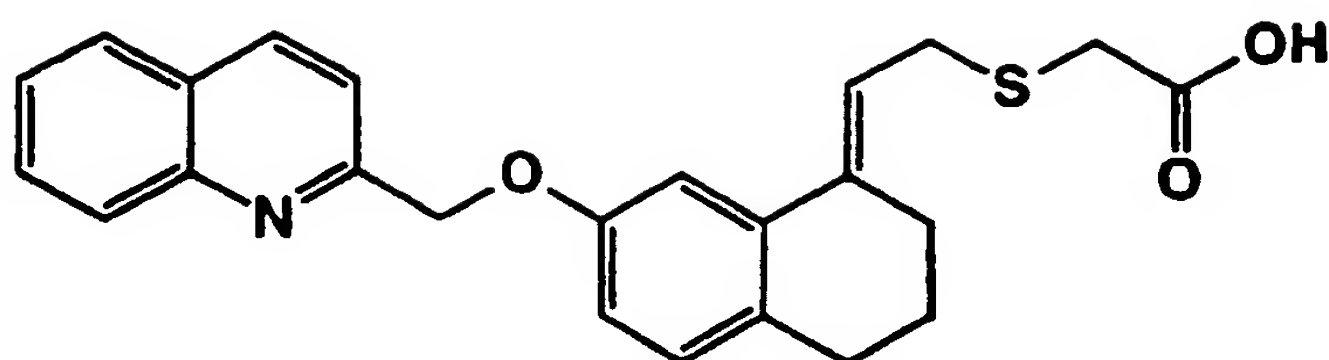


TLC: Rf 0.45 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO- d_6): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 6.31 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.85 (2H, t, J=6.0Hz), 1.82 (2H, m)。

20 実施例 20 (3)

2 - ((2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸

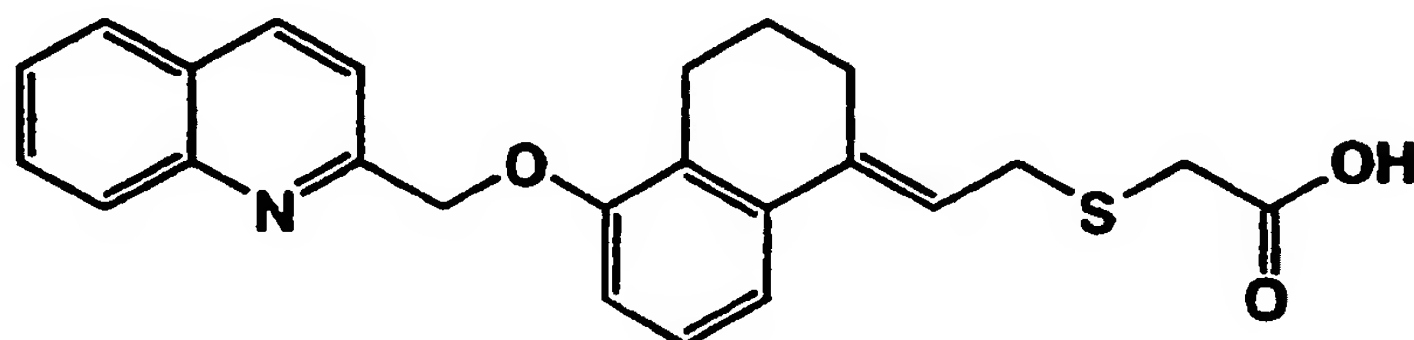


TLC: Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.30 (1H, d, J = 9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.5, 7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.40 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.20 (2H, s), 2.75 (2H, t, J = 6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 6 Hz), 1.80 (2H, tt, J = 6, 6 Hz)。

10 実施例 20 (4)

2 - ((2 E) - 2 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸



15

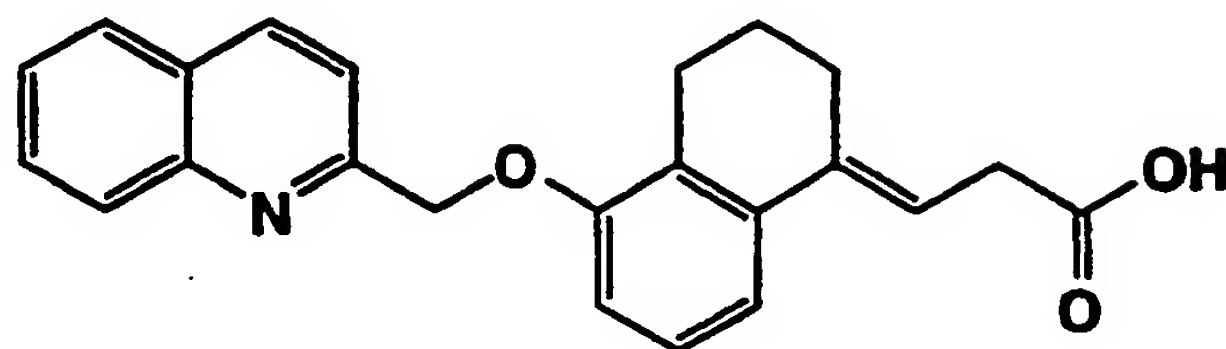
TLC: Rf 0.41 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.79 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0Hz), 7.23 (1H, d, J=8.0Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 6.05 (1H, t, J=8.0Hz), 5.37 (2H, s), 3.46 (2H, d, J=8.0Hz), 3.21 (2H, s), 2.81 (2H, t, J=6.5Hz), 2.48 (2H, t, J=6.5Hz), 1.79 (2H, m)。

20

実施例 20 (5)

(3E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸



5

TLC: R_f 0.29 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

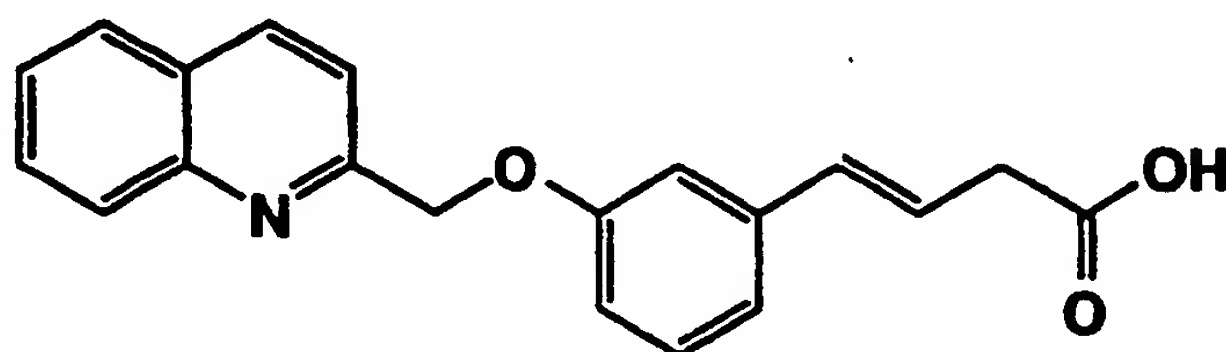
NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 6.14 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 2.80 (2H, t, J=6.5Hz), 2.42 (2H, t, J=6.0Hz), 1.78 (2H, m)。

10

実施例 20 (6)

(3E) - 4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブター-3-エン酸

15



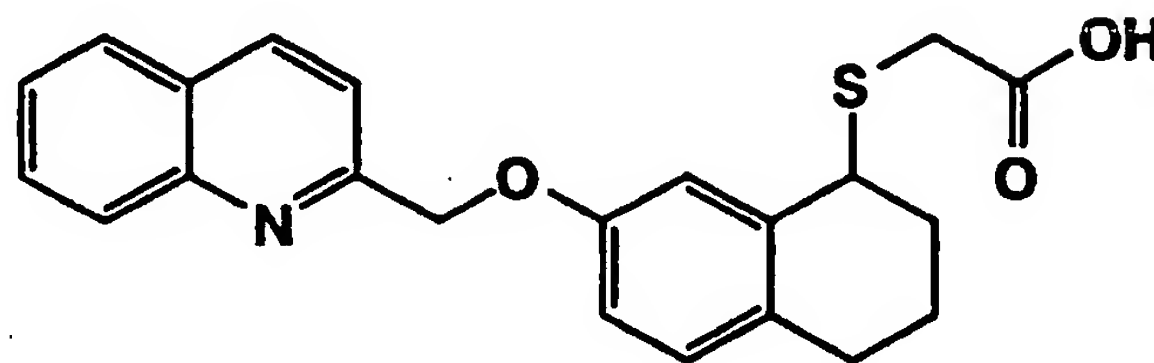
20 TLC: R_f 0.38 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =

8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

5 実施例 20 (7)

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフチルチオ) 酢酸



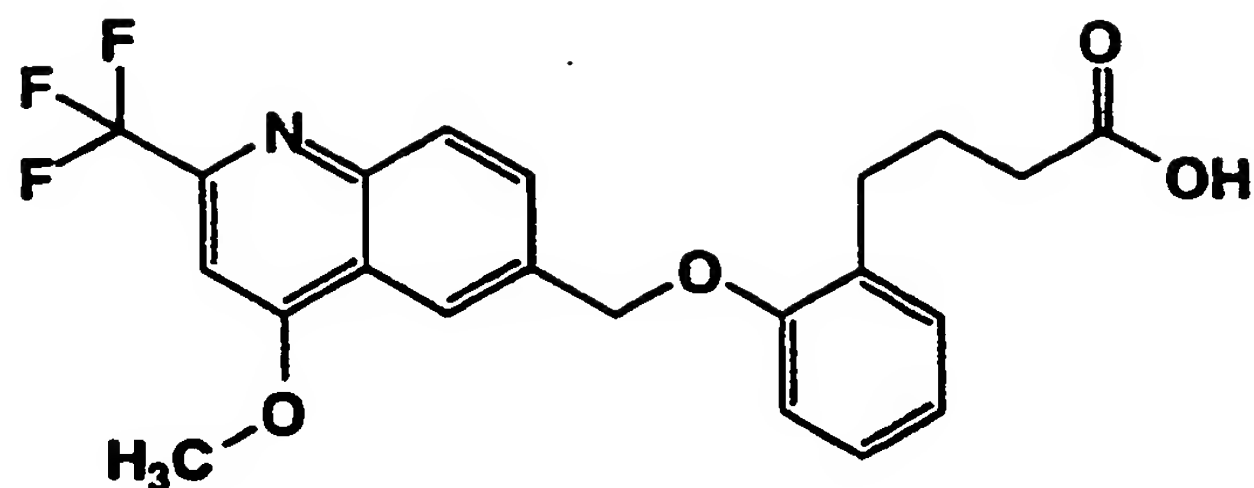
10

TLC: Rf 0.22 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO- d_6): δ 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),
15 6.87 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H),
3.24 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.68 (m, 1H)。

実施例 21

4 - (2 - (4 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメト
20 キシ) フェニル) ブタン酸



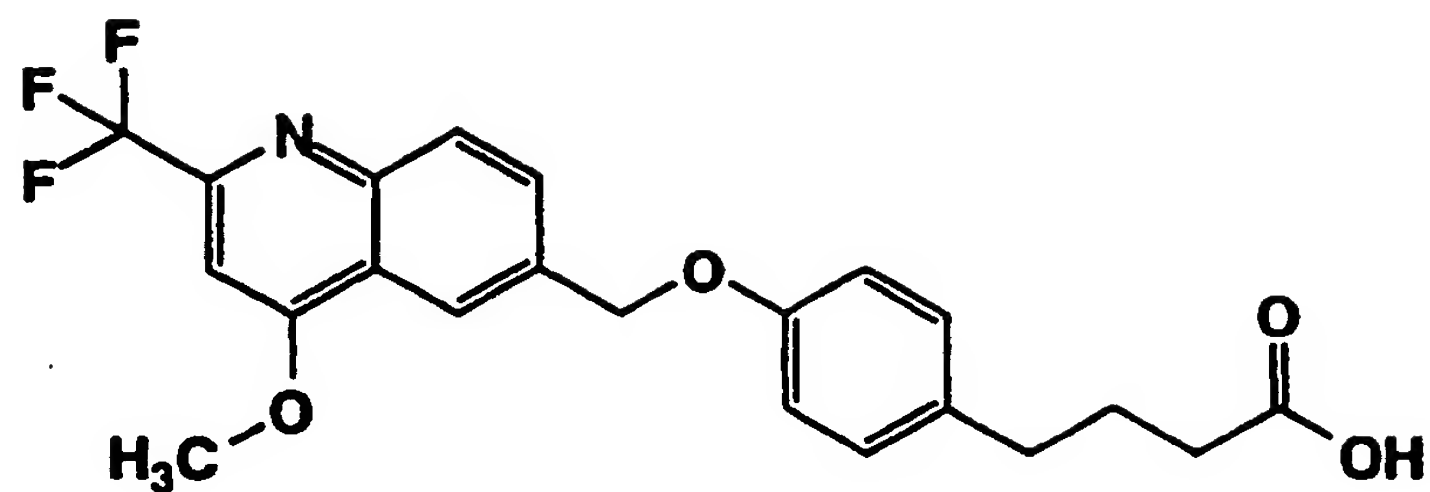
実施例 1 (44) で製造した化合物 (685mg) をメタノール (20ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (270mg) を加え、2時間加熱還流した。反応混合溶液を室温まで冷却後、濃縮した。残留物を混合溶媒 (メタノール：テトラヒドロフラン=2：1、15ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (319mg) を得た。

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム：メタノール=15：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 8.31 (1H, br), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.23-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.98-6.88 (2H, m), 5.27 (2H, s), 4.12 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 2.40 (2H, t, J=7.5Hz), 1.99 (2H, quint, J=7.5Hz)。

実施例 2.1 (1)

4-(4-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸



実施例 1 (40) で製造した化合物を実施例 2 1 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

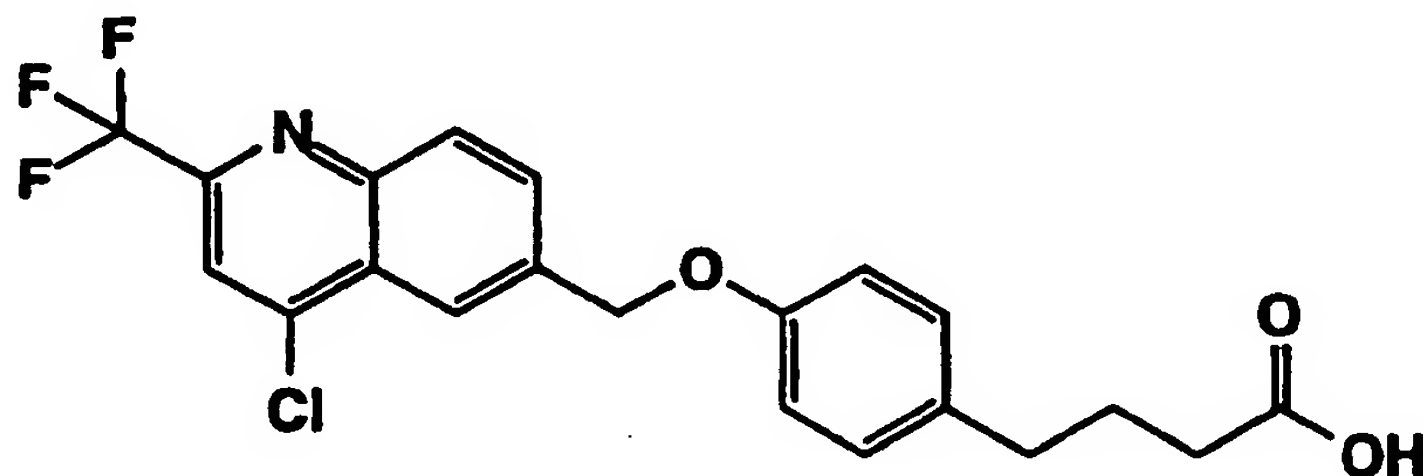
5 TLC: R_f 0.50 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.30 (1H, d, J=2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 5.24 (2H, s), 4.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.93 (2H, t, J=7.5, 7.5Hz)。

10

実施例 2 2

4 - (4 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



15

実施例 1 (40) で製造した化合物 (0.38 g) をジメチルスルフォキシド (12 ml) に溶解し、リン酸の緩衝溶液 (12ml) およびエステラーゼ (800 μ l、シグマ社製) を加えて、室温で 2 日間攪拌した。反応混合溶液を希塩酸で pH 3
20 ~4 に調製し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄

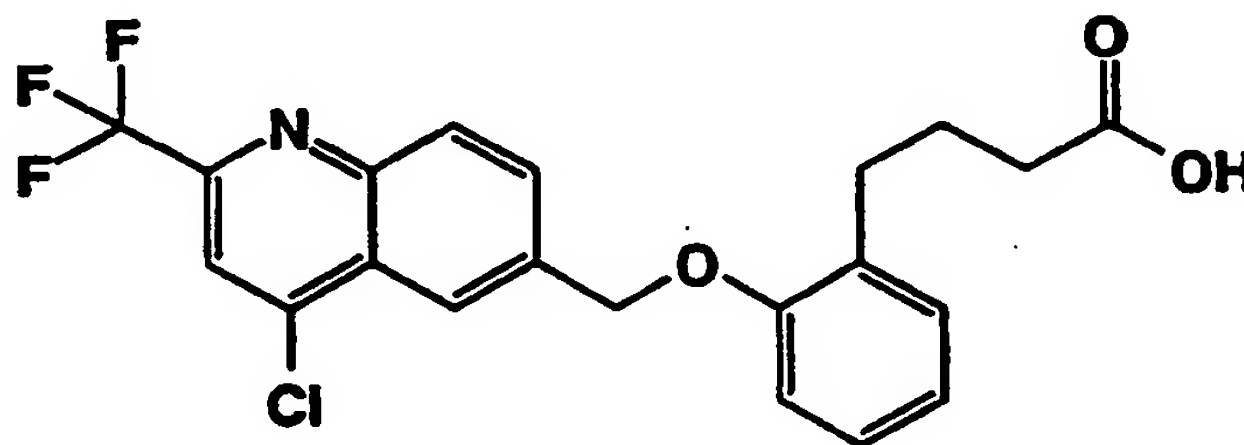
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：5）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（0.21 g）を得た。

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.35 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.84 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 5.30 (2H, s), 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.94 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz)。

実施例 2 2 (1)

- 10 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



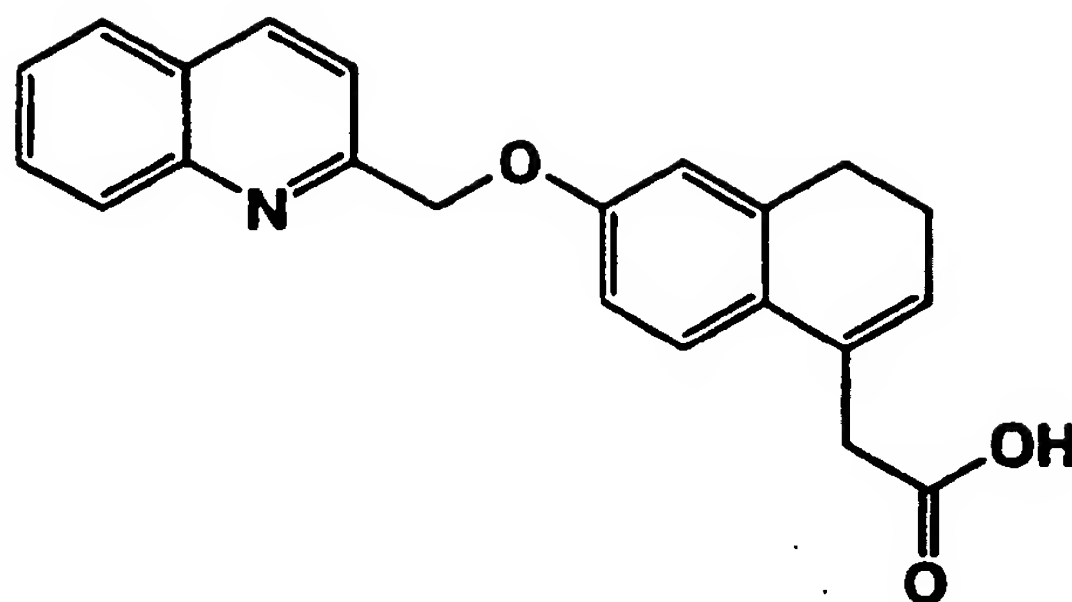
- 15 実施例 1 (4 4) で製造した化合物を実施例 2 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル);

- NMR (CDCl₃): δ 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.33 (s, 2H),
20 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

実施例 2 3

2 - (6 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) 酢酸



実施例 15 で製造した化合物 (373mg) をエタノール (5ml) に溶解し、
 5 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0ml) を室温に加え、一晩攪拌した。反応混
 合溶液に 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、8時間攪拌した。反応
 混合溶液を塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン：酢酸エチル=20：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (13
 10 mg) を得た。

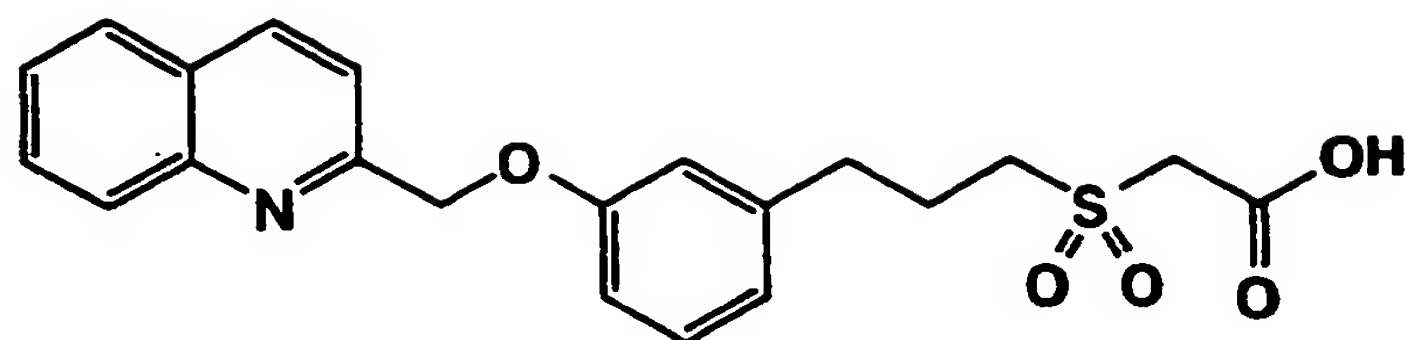
TLC: Rf 0.60 (水：メタノール：クロロホルム=1：10：100)；

NMR (DMSO- d_6 +CD $_3$ OD): δ 8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99
 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, m), 7.09 (1H, d,
 J=8.5Hz), 6.95-6.80 (2H, m), 5.83 (1H, t, J=4.5Hz), 5.36 (2H, s), 3.34 (2H, s), 2.69
 15 (2H, t, J=8.0Hz), 2.21 (2H, m)。

実施例 24

2- (3- (3- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピル) スルホ
 ニル) 酢酸

20



実施例 3 (2 3) で製造した化合物 (50m g) を混合溶媒 (テトラヒドロフ
ラン：水=2：1、3m l) に溶解し、オキソン (167m g) を加え、室温で5時間
5 攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和チオ
硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合
物(40m g) を得た。

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム：メタノール=4：1)；

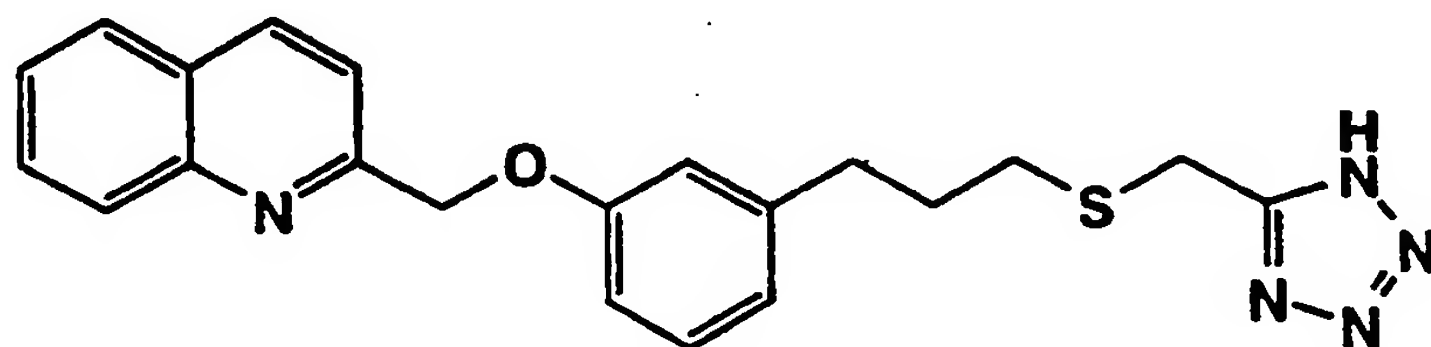
NMR (DMSO-d₆) : δ 8.40 (1H, d, J = 8 Hz), 8.05-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, t, J =
10 7.5 Hz), 7.70-7.60 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.00-6.80 (3H, m), 5.35 (2H,
s), 4.25 (2H, s), 3.30 (2H, t, J = 9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 9 Hz), 2.00 (2H, m)。

実施例 2 5 ～実施例 2 5 (1)

実施例 3 (2 3) および実施例 1 4 (1) で製造した化合物を参考例 1 1 →
15 参考例 1 2 →実施例 4 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化
合物を得た。

実施例 2 5

2 - (3 - (3 - (1 H-テトラゾール-5-イルメチルチオ) プロピル) フ
20 エノキシメチル) キノリン

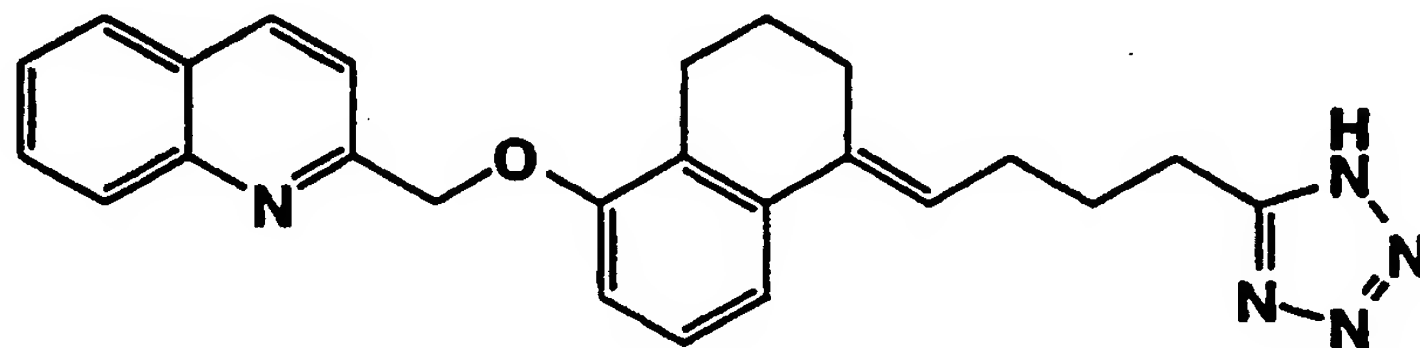


TLC: Rf 0.12 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.31 (1H, d, J=8.5Hz), 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.90-6.65 (3H, m), 5.45 (2H, s), 4.03 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.0Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.82 (2H, m)。

実施例 25 (1)

5 - ((4E) - 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブチル) - 1H-テトラゾール



TLC: Rf 0.29 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

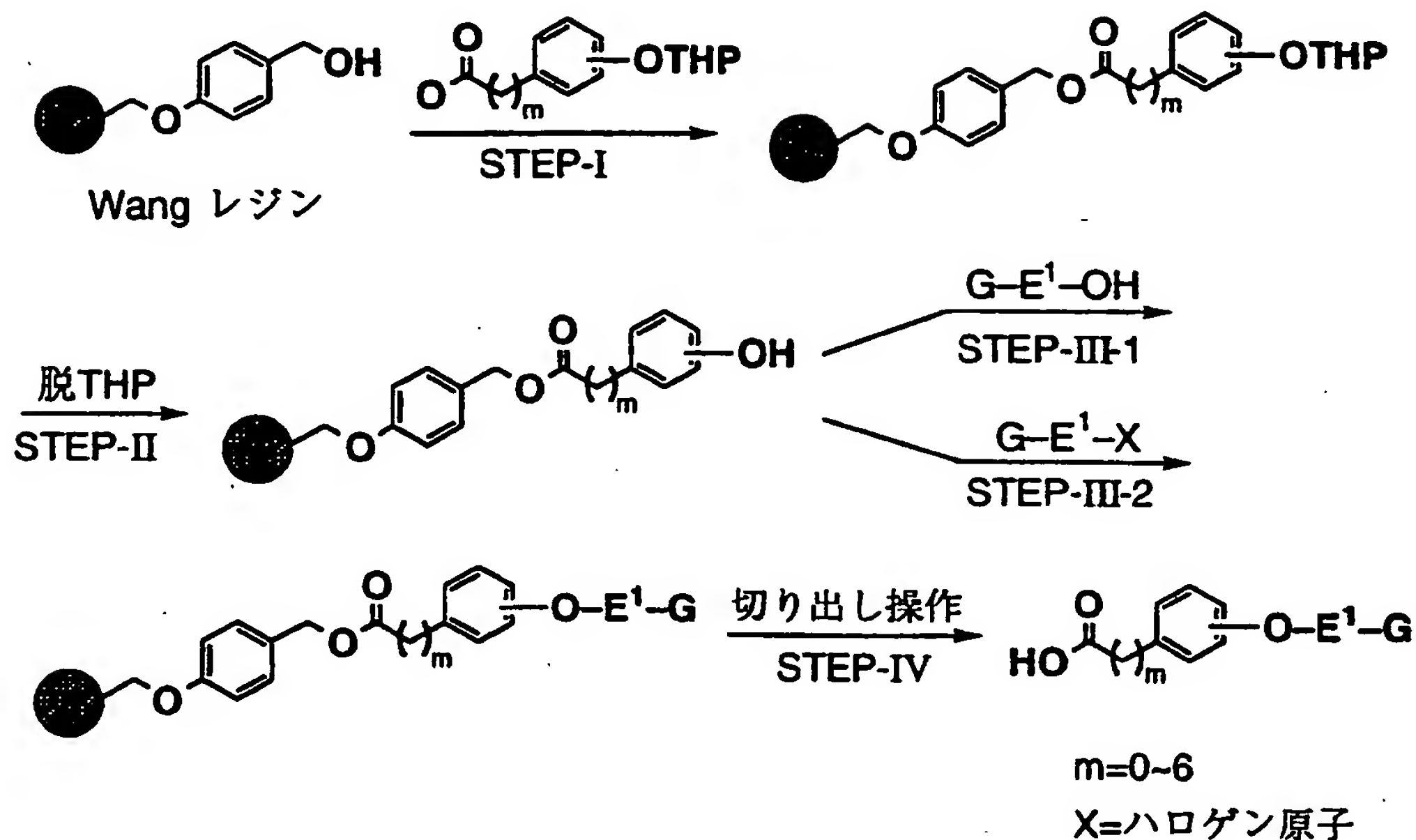
15 NMR (CDCl₃): δ 8.23 (1H, d, J=8.5Hz), 8.06 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.73 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.70 (1H, d, J=7.5Hz), 5.84 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (2H, t, J=5.0Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.93 (2H, m), 1.72 (2H, m)。

実施例 26: 固相合成

固相合成の手法を用いて、以下の実施例 26-1 ~ 実施例 26-236 の化合物を合成した。

固相合成の概略工程式を以下に示す。

固相合成概略工程式



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

具体的には、反応は以下の条件で行なった。

工程-I (STEP-I) : レジン (樹脂) へのフェノール誘導体の導入

10 レジンへのフェノール誘導体の導入は、Wangレジン (商品名、1当量) をジメチルホルムアミドに懸濁し、続いてTHP (テトラヒドロピラニル) 基で保護されたフェノール誘導体 (5当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC、5当量)、ジメチルアミノピリジン (DMAP、1当量)、ジイソプロピルエチルアミン (6当量) を加え、室温で15時間振とうすることにより行なった。

15

工程-II (STEP-II) : THP基の脱保護反応

THP基の脱保護は、STEP-Iで得られたレジン(1当量)をエタノールに懸濁し、p-トルエンスルホン酸(0.2当量)を加え、60℃で8時間振とうすることにより行なった。

5 工程-III-1 (STEP-III-1) : ミツノブ反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン(1当量)、G-E¹-OH(5当量)、トリフェニルホスフィン(5当量)を塩化メチレンに懸濁し、続いて、ジエチルアゾジカルボキシレート(5当量)を半量ずつ加えた後、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化を行なった。

10

工程-III-2 (STEP-III-2) : Williamson反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン(1当量)、G-E¹-X(5当量)、炭酸セシウム(10当量)およびヨウ化ナトリウム(5当量)をジメチルホルムアミドに懸濁し、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化反応を行なった。

15

工程-IV (STEP-IV) : 切り出し操作

STEP-III-1またはSTEP-III-2で得られたレジン(1当量)を0.2Nナトリウムメトキシド(メタノール：テトラヒドロフラン=1：4、過剰)溶液に懸濁し、室温で15時間振とうした。続いて、2N水酸化ナトリウム水溶液(過剰)を加え、8時間振とうした。反応混合溶液をイオン交換樹脂により中和した後、ろ過を行ない、レジンを除去した。ろ液を濃縮することにより本発明化合物を得た。

20

上記方法を用いて、以下の実施例26-1～実施例26-236の化合物を合成した。構造式および物性データを以下の表22～表30に示す。

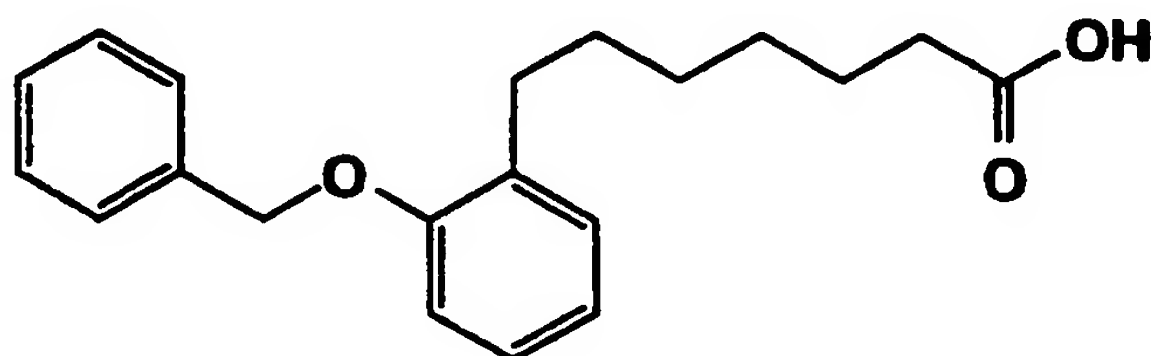
25

なお、G-E¹-XまたはG-E¹-OHで表わされる化合物は市販化合物であるか、または公知の方法により製造することができる。

なお、各表中のTLC値はクロロホルム：メタノール=10：1の展開溶媒で測定

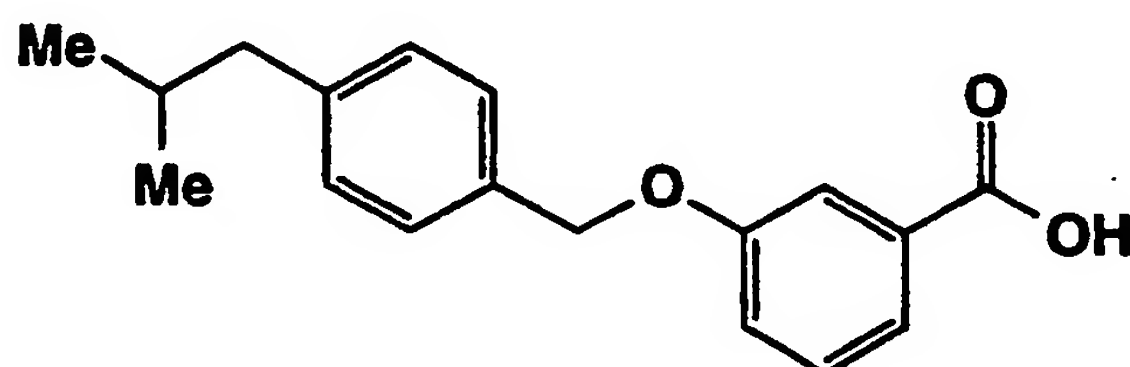
した。また、表 22～表 30 中、1 から 41 の番号で表わされる G-E¹ の構造式は表 19～表 21 に示したものを意味する（各表中、Me はメチル基を表わし、t-Bu は t-ブチル基を表わし、n-Pen は n-ペンチル基を表わし、n-Bu は n-ブチル基を表わす。）。

- 5 例えば、表 22 中、実施例 26-1 で製造された化合物は以下の構造式



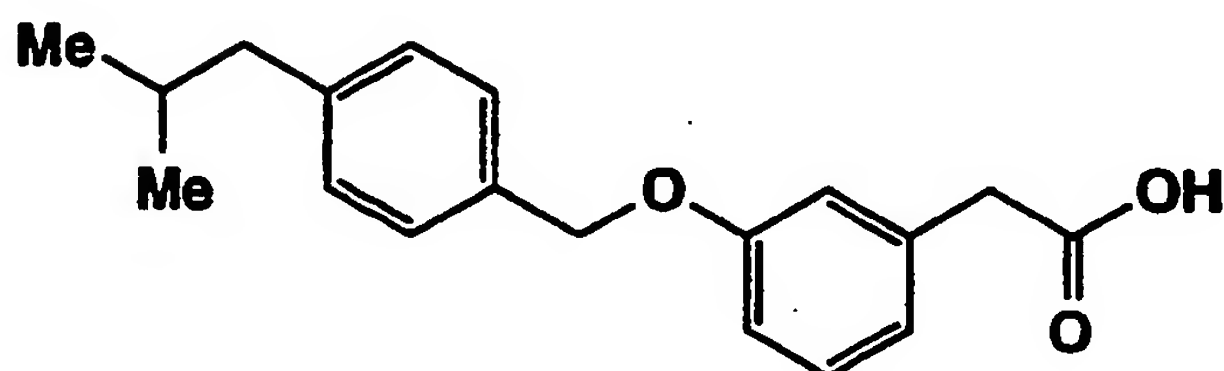
を表わし、

- 10 表 28 中、実施例 26-270 で製造された化合物は以下の構造式



を表わし、

- 15 表 28 中、実施例 26-271 で製造された化合物は以下の構造式



を表わす。

表 19

G-E¹- の構造式

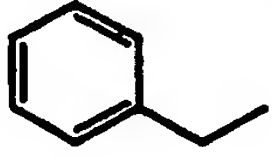
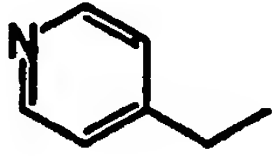
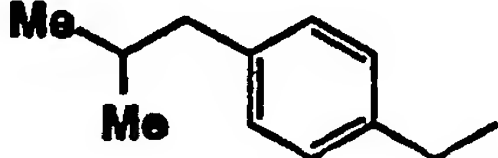
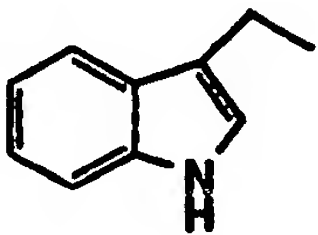
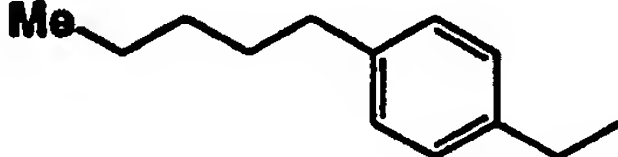
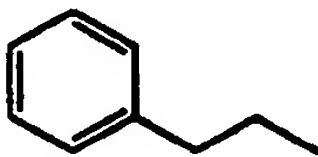
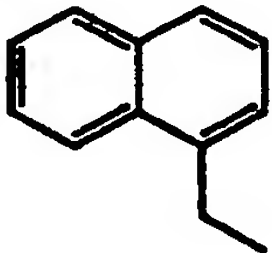
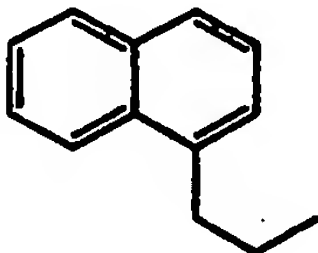
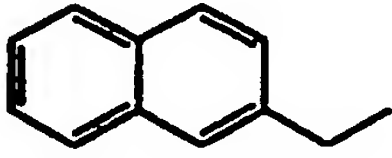
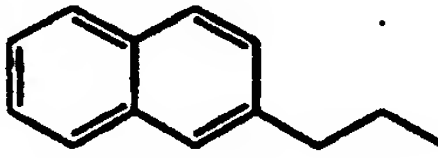
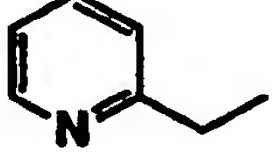
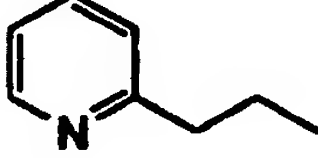
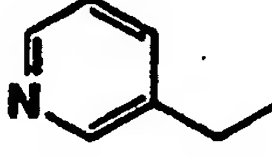
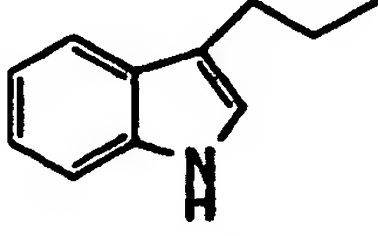
番号	構造式	番号	構造式
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 2 0

G-E¹- の構造式

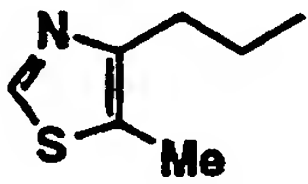
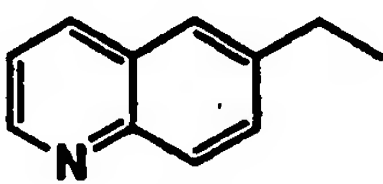
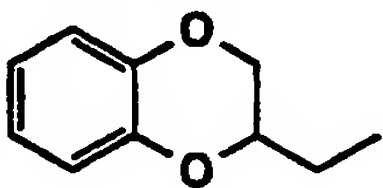
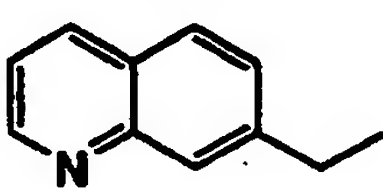
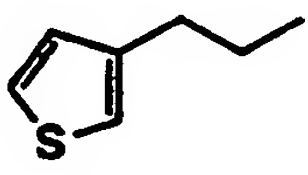
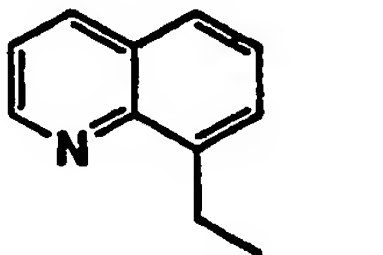
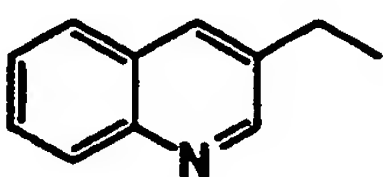
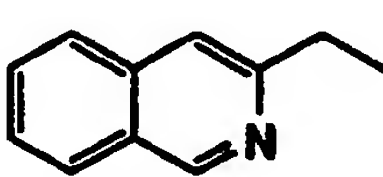
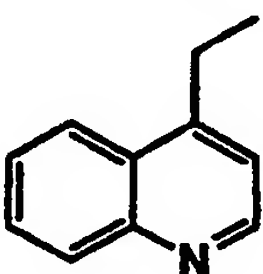
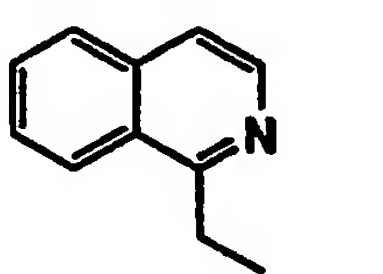
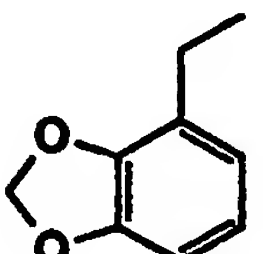
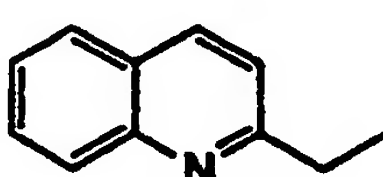
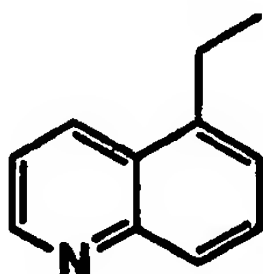
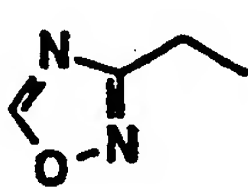
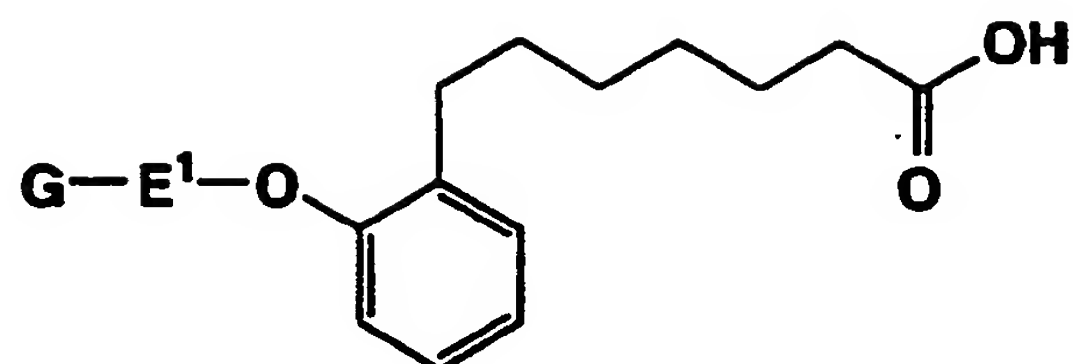
番号	構造式	番号	構造式
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

表 2 1

G-E¹- の構造式

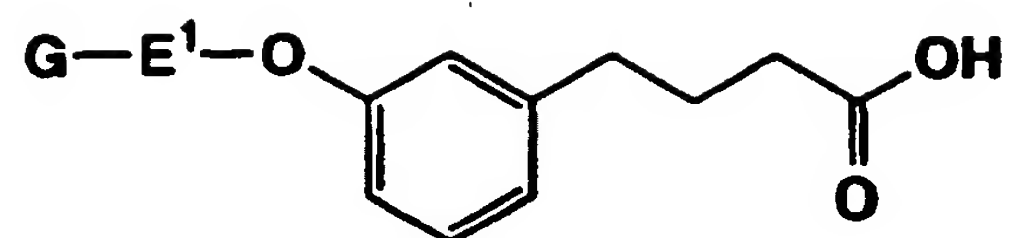
番号	構造式	番号	構造式
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35			

表 2 2



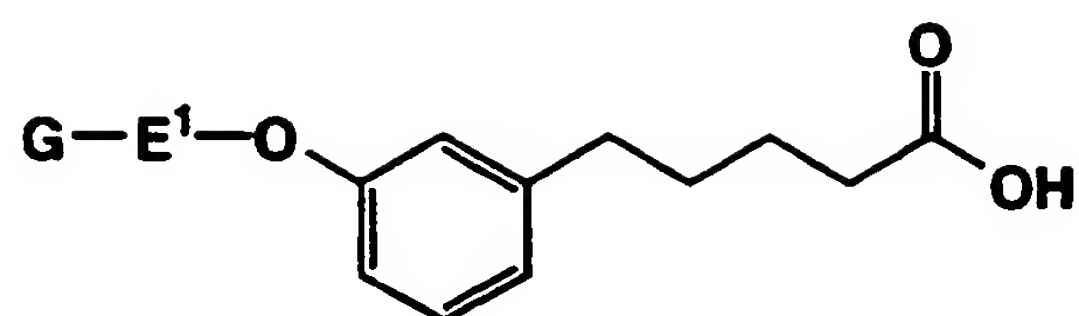
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-1	1	0.59	26-22	22	0.44
26-2	2	0.59	26-23	23	0.52
26-3	3	0.59	26-24	24	0.50
26-4	4	0.56	26-25	25	0.54
26-5	5	0.56	26-26	26	0.46
26-6	6	0.47	26-27	27	0.60
26-7	7	0.39	26-28	28	0.61
26-8	8	0.34	26-29	29	0.60
26-9	9	0.27	26-30	30	0.62
26-10	10	0.52	26-31	31	0.71
26-11	11	0.52	26-32	32	0.42
26-12	12	0.54	26-33	33	0.48
26-13	13	0.48	26-34	34	0.55
26-14	14	0.35	26-35	35	0.55
26-15	15	0.45	26-36	36	0.48
26-16	16	0.50	26-37	37	0.52
26-17	17	0.63	26-38	38	0.47
26-18	18	0.51	26-39	39	0.41
26-19	19	0.43	26-40	40	0.19
26-20	20	0.63	26-41	41	0.57
26-21	21	0.52			

表 2 3



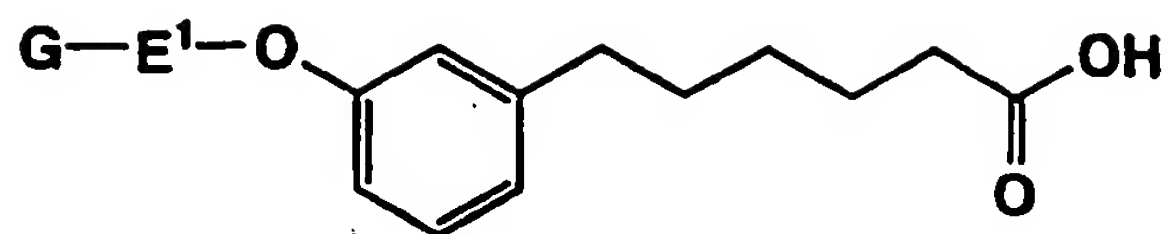
实施例番号	G-E¹-	TLC 值	实施例番号	G-E¹-	TLC 值
26-42	1	0.52	26-63	23	0.47
26-43	2	0.54	26-64	24	0.47
26-44	3	0.54	26-65	25	0.49
26-45	4	0.52	26-66	26	0.40
26-46	5	0.52	26-67	28	0.54
26-47	6	0.39	26-68	29	0.55
26-48	7	0.36	26-69	30	0.60
26-49	8	0.32	26-70	31	0.66
26-50	9	0.22	26-71	32	0.37
26-51	10	0.48	26-72	33	0.46
26-52	11	0.48	26-73	34	0.53
26-53	12	0.48	26-74	35	0.52
26-54	13	0.40	26-75	36	0.40
26-55	14	0.24	26-76	38	0.45
26-56	15	0.40	26-77	39	0.38
26-57	16	0.46	26-78	40	0.17
26-58	17	0.53	26-79	41	0.54
26-59	19	0.40			
26-60	20	0.54			
26-61	21	0.49			
26-62	22	0.46			

表 2 4



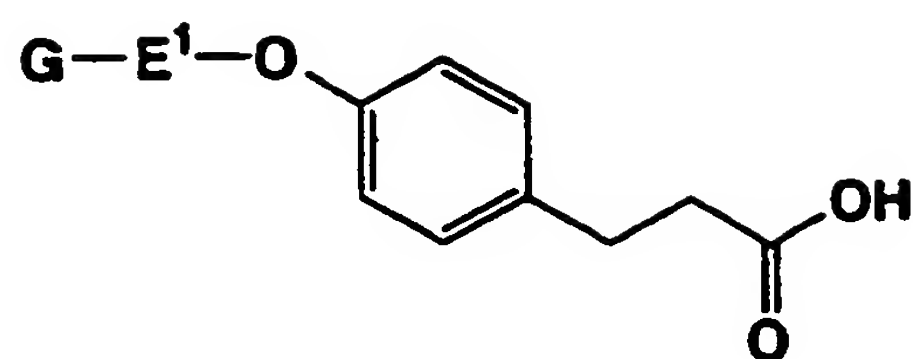
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-80	1	0.52	26-101	22	0.47
26-81	2	0.54	26-102	23	0.49
26-82	3	0.54	26-103	24	0.47
26-83	4	0.52	26-104	25	0.50
26-84	5	0.52	26-105	26	0.40
26-85	6	0.39	26-106	28	0.59
26-86	7	0.36	26-107	29	0.57
26-87	8	0.32	26-108	30	0.60
26-88	9	0.22	26-109	31	0.63
26-89	10	0.49	26-110	32	0.39
26-90	11	0.49	26-111	33	0.47
26-91	12	0.49	26-112	34	0.53
26-92	13	0.45	26-113	35	0.53
26-93	14	0.30	26-114	36	0.46
26-94	15	0.45	26-115	37	0.48
26-95	16	0.48	26-116	38	0.45
26-96	17	0.55	26-117	39	0.40
26-97	18	0.41	26-118	40	0.17
26-98	19	0.41	26-119	41	0.55
26-99	20	0.56			
26-100	21	0.50			

表 2 5



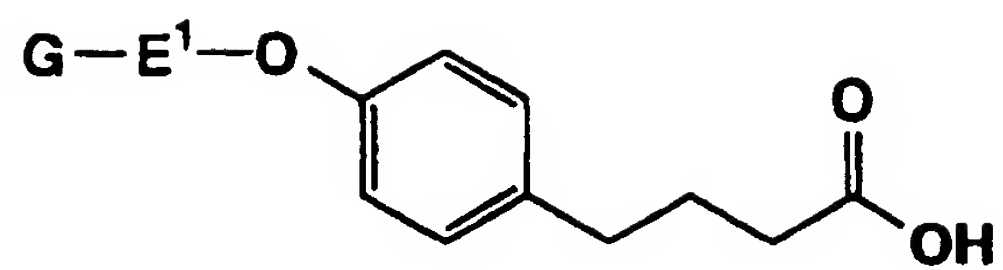
実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-120	2	0.58	26-141	26	0.42
26-121	3	0.58	26-142	28	0.59
26-122	4	0.58	26-143	29	0.59
26-123	7	0.42	26-144	30	0.60
26-124	8	0.39	26-145	31	0.63
26-125	9	0.32	26-146	32	0.39
26-126	10	0.51	26-147	33	0.47
26-127	11	0.51	26-148	34	0.54
26-128	12	0.52	26-149	35	0.54
26-129	13	0.49	26-150	36	0.47
26-130	14	0.33	26-151	37	0.48
26-131	15	0.47	26-152	38	0.46
26-132	16	0.50	26-153	39	0.40
26-133	17	0.61	26-154	40	0.18
26-134	19	0.47	26-155	41	0.55
26-135	20	0.62			
26-136	21	0.51			
26-137	22	0.48			
26-138	23	0.50			
26-139	24	0.47			
26-140	25	0.52			

表 2 6



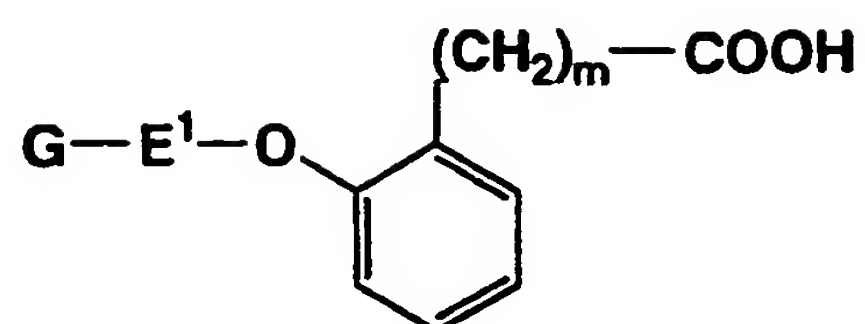
実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-156	1	0.45	26-177	22	0.40
26-157	2	0.46	26-178	23	0.40
26-158	3	0.46	26-179	24	0.40
26-159	4	0.45	26-180	25	0.35
26-160	5	0.45	26-181	26	0.32
26-161	6	0.33	26-182	28	0.48
26-162	7	0.34	26-183	29	0.53
26-163	8	0.34	26-184	30	0.60
26-164	9	0.22	26-185	31	0.64
26-165	10	0.49	26-186	32	0.31
26-166	11	0.49	26-187	33	0.37
26-167	12	0.50	26-188	34	0.42
26-168	13	0.38	26-189	35	0.45
26-169	14	0.19	26-190	36	0.34
26-170	15	0.38	26-191	37	0.37
26-171	16	0.44	26-192	38	0.44
26-172	17	0.51	26-193	39	0.31
26-173	18	0.37	26-194	40	0.09
26-174	19	0.37			
26-175	20	0.52			
26-176	21	0.45			

表 2 7



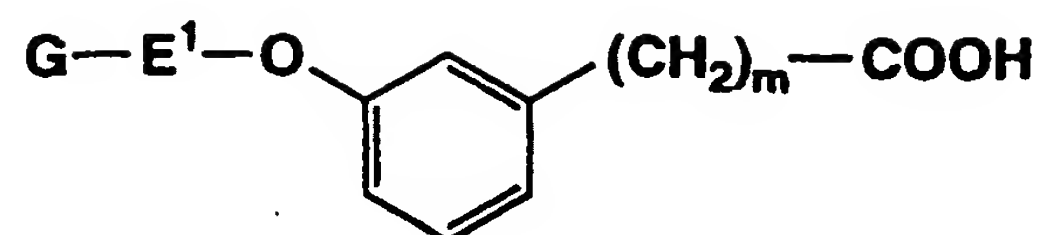
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-195	1	0.45	26-216	22	0.44
26-196	2	0.47	26-217	23	0.45
26-197	3	0.47	26-218	24	0.47
26-198	4	0.45	26-219	25	0.49
26-199	5	0.45	26-220	26	0.40
26-200	6	0.33	26-221	27	0.58
26-201	7	0.34	26-222	28	0.54
26-202	8	0.34	26-223	29	0.53
26-203	9	0.22	26-224	31	0.66
26-204	10	0.49	26-225	32	0.37
26-205	11	0.50	26-226	33	0.46
26-206	12	0.50	26-227	34	0.53
26-207	13	0.39	26-228	35	0.52
26-208	14	0.24	26-229	36	0.40
26-209	15	0.39	26-230	37	0.48
26-210	16	0.44	26-231	38	0.45
26-211	17	0.53	26-232	39	0.40
26-212	18	0.39	26-233	40	0.17
26-213	19	0.39	26-234	41	0.54
26-214	20	0.54			
26-215	21	0.49			

表 2 8



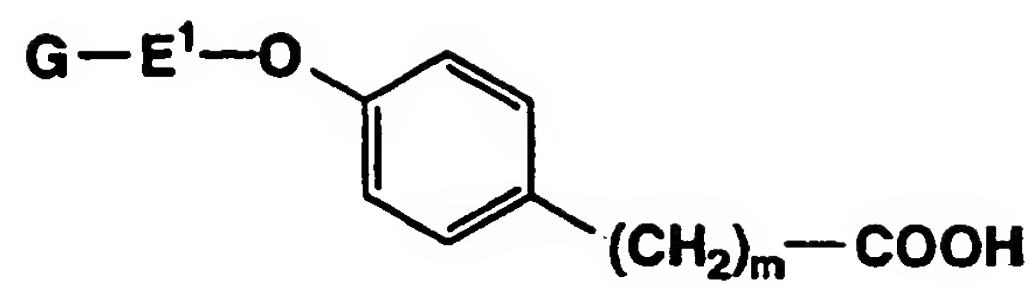
实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值	实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值
26-235	2	1	0.55	26-253	12	4	0.49
26-236	2	2	0.53	26-254	12	5	0.51
26-237	2	3	0.54	26-255	16	1	0.45
26-238	2	4	0.54	26-256	16	2	0.45
26-239	2	5	0.54	26-257	16	3	0.45
26-240	4	1	0.49	26-258	16	4	0.46
26-241	4	2	0.51	26-259	16	5	0.48
26-242	4	3	0.52	26-260	23	1	0.46
26-243	4	4	0.52	26-261	23	2	0.41
26-244	4	5	0.52	26-262	23	3	0.47
26-245	5	1	0.49	26-263	23	4	0.48
26-246	5	2	0.51	26-264	23	5	0.50
26-247	5	3	0.52	26-265	39	1	0.33
26-248	5	4	0.52	26-266	39	2	0.33
26-249	5	5	0.52	26-267	39	3	0.38
26-250	12	1	0.48	26-268	39	4	0.40
26-251	12	2	0.48	26-269	39	5	0.40
26-252	12	3	0.48				

表 2 9



实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值	实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值
26-270	2	0	0.58	26-284	12	2	0.48
26-271	2	1	0.53	26-285	12	6	0.54
26-272	2	2	0.53	26-286	16	0	0.41
26-273	2	6	0.59	26-287	16	1	0.46
26-274	4	0	0.54	26-288	16	2	0.46
26-275	4	1	0.47	26-289	16	6	0.51
26-276	4	2	0.48	26-290	23	0	0.34
26-277	4	6	0.58	26-291	23	1	0.30
26-278	5	0	0.54	26-292	23	2	0.40
26-279	5	1	0.47	26-293	23	6	0.52
26-280	5	2	0.49	26-294	39	0	0.36
26-281	5	6	0.58	26-295	39	1	0.24
26-282	12	0	0.48	26-296	39	2	0.31
26-283	12	1	0.47	26-297	39	6	0.41

表 3 0



实施例 番号	G-E ¹ -	m	TLC 值	实施例 番号	G-E ¹ -	m	TLC 值
26-298	2	0	0.49	26-314	12	1	0.47
26-299	2	1	0.40	26-315	12	6	0.54
26-300	2	4	0.51	26-316	16	0	0.44
26-301	2	5	0.52	26-317	16	1	0.44
26-302	2	6	0.58	26-318	16	4	0.48
26-303	4	0	0.49	26-319	16	6	0.50
26-304	4	1	0.40	26-320	23	0	0.38
26-305	4	4	0.49	26-321	23	1	0.32
26-306	4	5	0.52	26-322	23	4	0.48
26-307	4	6	0.58	26-323	23	5	0.50
26-308	5	0	0.44	26-324	23	6	0.52
26-309	5	1	0.40	26-325	39	0	0.33
26-310	5	4	0.48	26-326	39	1	0.24
26-311	5	5	0.52	26-327	39	4	0.40
26-312	5	6	0.58	26-328	39	5	0.40
26-313	12	0	0.48	26-329	39	6	0.41

[製劑例]

製劑例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 100 m g の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- | | | |
|---|--------------------------------------|-------------|
| 5 | ・ 6- (3- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 |10.0 g |
| | ・ 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) | 0.2 g |
| | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) | 0.1 g |
| | ・ 微結晶セルロース | 9.7 g |

10

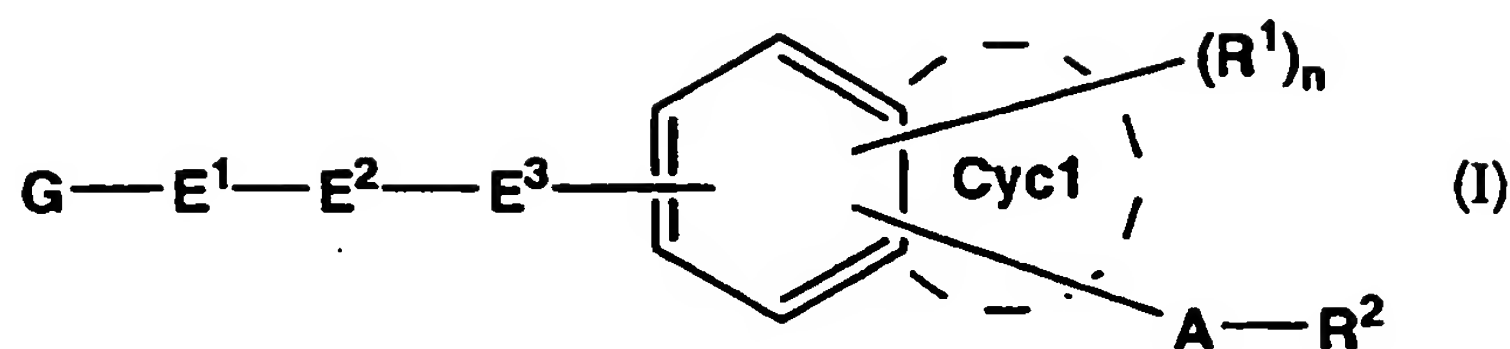
製劑例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中、20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- | | | | | |
|----|--|-------|------|----|
| 15 | ・ 6 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 | | 2 | g |
| | ・ マンニット | | 5 | g |
| | ・ 蒸留水 | | 1000 | ml |

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、

 R^1 は

- 1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 10 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 5) トリフルオロメチル基を表わし、

 R^2 は

- 1) $-COOR^3$ 基 (基中、 R^3 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または
- 15 2) 1 H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は
- 20 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^4-$ 基 (基中、 R^4 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、
- 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は
- $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^5-$ 基 (基中、
- 25 R^5 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ

って置き換えられてもよい。)を表わし、

4) $\text{—}\text{C}\text{—}\text{C}\text{—}$ 基、

5) $\text{—}\text{C}\text{—}\text{C}\text{—}$ (C 1～8 アルキレン) -基 (前記C 1～8 アルキレン基の1個の炭素原子は -S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または

5 -NR⁶-基 (基中、R⁶は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6) $\text{=}\text{C}\text{=}\text{C}\text{=}$ (C 2～8 アルケニレン) -基 (前記C 2～8 アルケニレン基の1個の炭素原子は -S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または

-NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)

10 から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、

Gは

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i)～(v) から選択される1～4個の基で置換されてもよい。

15 (i) C 1～8 アルキル基、

(ii) C 1～8 アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基)、

20 E¹は

1) 単結合、

2) C 1～8 アルキレン基、

3) C 2～8 アルケニレン基、または

4) C 2～8 アルキニレン基を表わし、

25 E²は

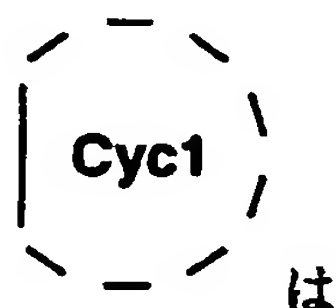
1) -O-基、

2) -S-基、または

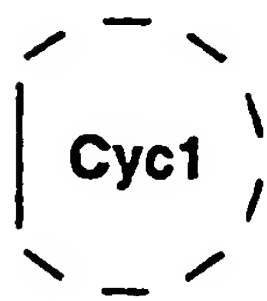
3) $-NR^8-$ 基 (基中、 R^8 は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) を表わし、

E 3は

- 1) 単結合、または
5 2) C 1～8アルキレン基を表わし、
nは0または1を表わし、



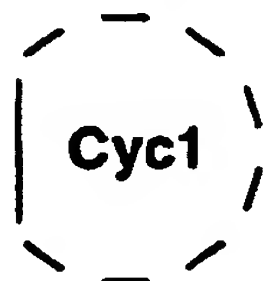
- 1) 環が存在しないか、または
2) 飽和、一部飽和または不飽和の5～7員の炭素環を表わす。
10 ただし、
(1) E 1およびE 3は同時に単結合を表わさないものとする。
(2) Aが
4) $\text{—}\text{—}\text{—}$ 基、
5) $\text{—}\text{—}\text{—}$ (C 1～8アルキレン) —基 (前記C 1～8アルキレン基の1個
15 の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または
—NR⁶—基 (基中、R⁶は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または
6) $\text{—}\text{—}\text{—}$ (C 2～8アルケニレン) —基 (前記C 2～8アルケニレン基の
1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または
20 —NR⁷—基 (基中、R⁷は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



は飽和または一部飽和の5～7員の炭素環を表わし、かつAは

Cyc1環にのみ結合するものとする。

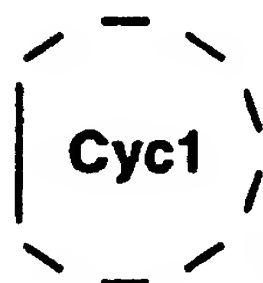
(3) Aがメチレン基、エチレン基、ビニレン基または1個の炭素原子が-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



5 が環を表わさず、かつE³が単結合を表わす場合、E¹はC³~5アルキレン基、C³~5アルケニレン基、またはC³~5アルキニレン基を表わさないものとする。

(4) Aがメチレン基、エチレン基、ビニレン基または1個の炭素原子が-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ

10



が環を表わさず、かつE¹が単結合を表わす場合、E³はC³~5アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

15

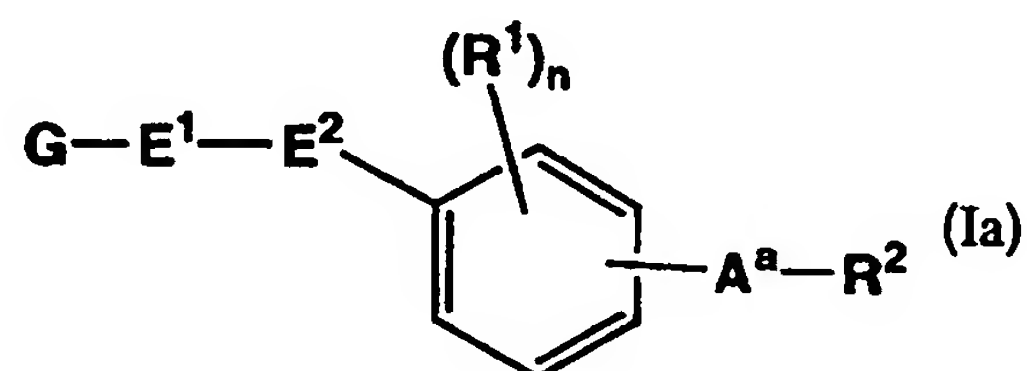
2. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体α型制御剤。

20

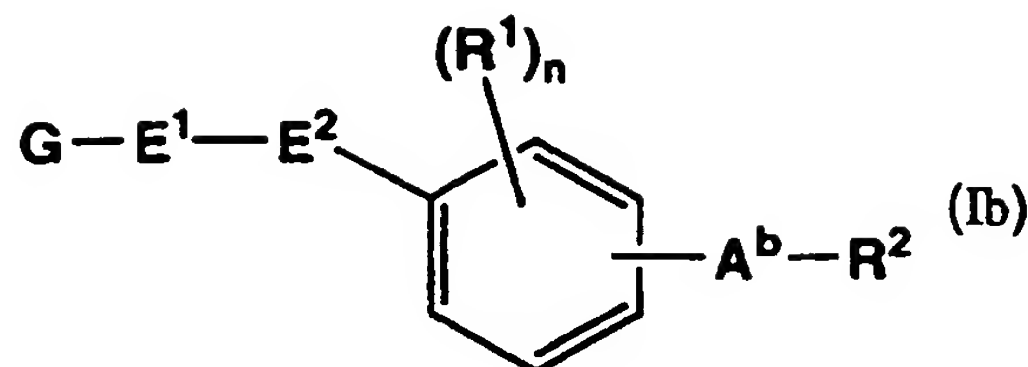
3. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤および/または脂質低下剤。

4. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、または糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤。

- 10 5. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(Ia)



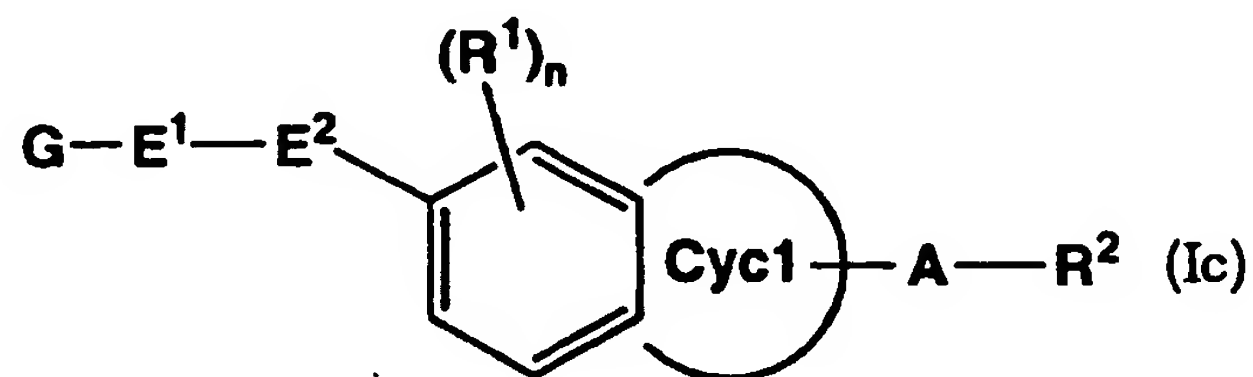
- 15 (式中、A^aはC3～7アルキレン基またはC3～7アルケニレン基を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。
- 20 6. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(Ib)



(式中、A^bはC 3～7アルキレン基（前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は－S－基、－SO－基、－SO₂－基、－O－基または－NR⁴－基から
5 選択される基によって置き換えられている。）またはC 3～7アルケニレン基
（前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は－S－基、－SO－基、
－SO₂－基、－O－基または－NR⁴－基から選択される基によって置き換え
られている。）を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わ
す。）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれ
10 らの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増
殖薬活性化受容体制御剤。

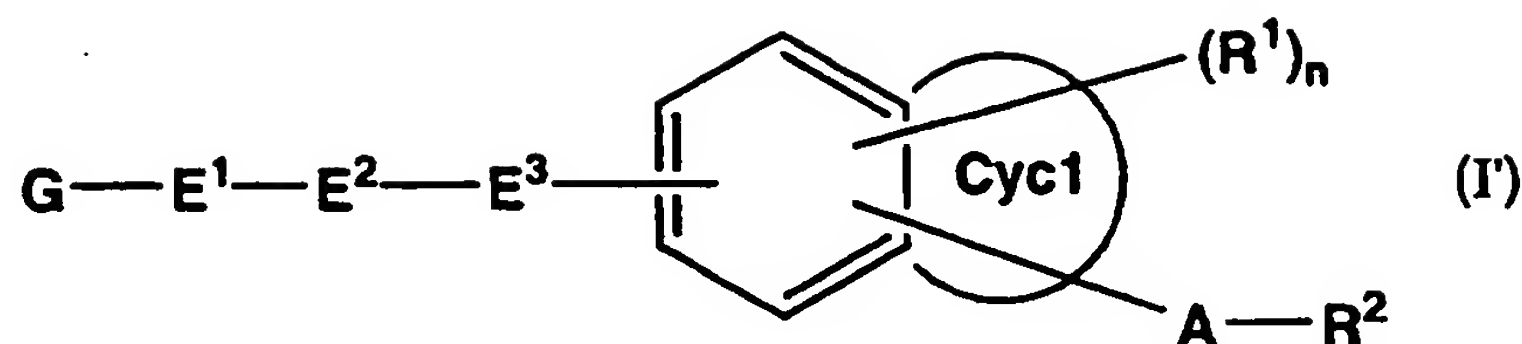
7. 請求の範囲1記載の一般式（I）で示される化合物のうち、一般式
（I c）

15



(式中、すべての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される
化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効
成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体
20 制御剤。

8. 一般式 (I')



5

(式中、

R¹は

- 1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 10 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R²は

- 1) -COOR³基 (基中、R³は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または
- 15 2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の1個の炭素原子は
- 20 -S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基 (基中、R⁴は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、
- 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の1個の炭素原子は
- S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁵-基 (基中、
- 25 R⁵は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ

って置き換えられてもよい。)を表わし、

4) $\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}$ 基、

5) $\text{—}\text{—}\text{—}\text{—}$ (C 1～8アルキレン) -基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または

5 -NR⁶-基 (基中、R⁶は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6) $\text{=}\text{=}\text{=}\text{=}$ (C 2～8アルケニレン) -基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。))

10 から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、

Gは

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の(i)～(v)から選択される1～4個の基で置換されてもよい。

15 (i) C 1～8アルキル基、

(ii) C 1～8アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基)、

20 E¹は

1) 単結合、

2) C 1～8アルキレン基、

3) C 2～8アルケニレン基、または

4) C 2～8アルキニレン基を表わし、

25 E²は

1) -O-基、

2) -S-基、または

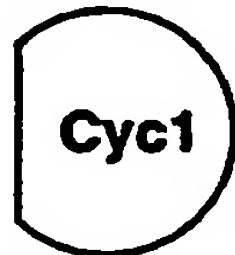
3) $-NR^8-$ 基 (基中、 R^8 は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、

E^3 は

1) 単結合、または

5 2) C 1～8 アルキレン基を表わし、

n は0または1を表わし、



は飽和、一部飽和または不飽和の5～7員の炭素環を表わす。

ただし、

(1) E^1 および E^3 は同時に単結合を表わさないものとし、

10 (2) Aが

4) $\text{—}=\text{—}$ 基、

5) $\text{—}=\text{—}$ (C 1～8 アルキレン) ー基 (前記C 1～8 アルキレン基の1個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。))

15 から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

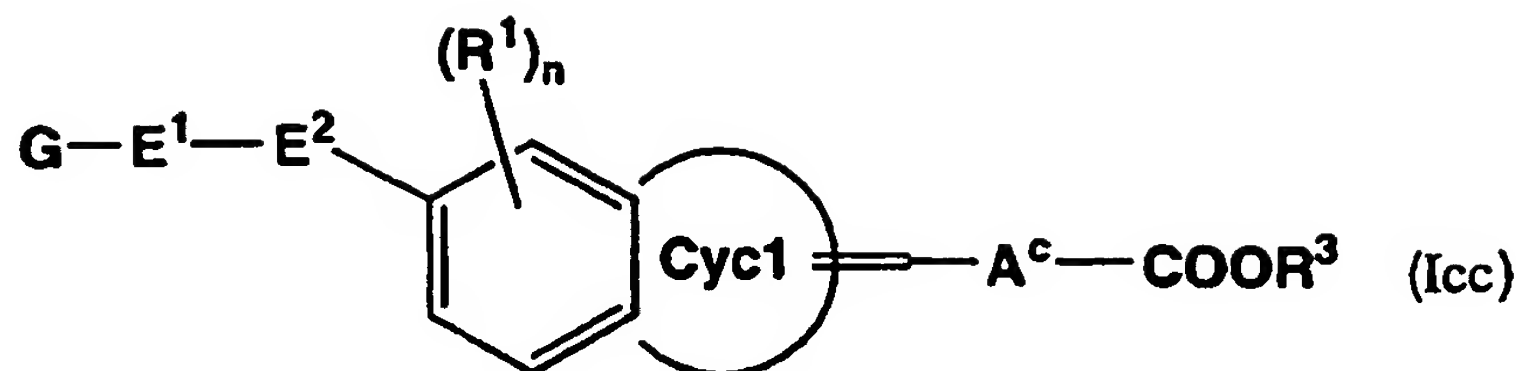
6) $\text{—}=\text{—}$ (C 2～8 アルケニレン) ー基 (前記C 2～8 アルケニレン基の1個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。))

から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、Aは
20 Cyc 1環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

9. 請求の範囲8記載の一般式 (I') で示される化合物のうち、一般式

25 (I c c)



(式中、A^cはC 1～5アルキレン基(前記C 1～5アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁶-基から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、その他の記号は請求の範囲8記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

10 10. 化合物が、

- (1) 5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (2) 5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
- 15 (3) 5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (4) 5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (5) 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
- 20 ドロナフチル)酢酸、
- (6) 2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸、
- (7) 4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸、

- (8) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸、
- (9) 3-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
- 5 (10) 4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸、
- (11) 6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
- (12) 2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
10 ドロナフチル)酢酸、
- (13) 8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
- (14) 3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
- 15 (15) 3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸、
- (16) 3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸、
- (17) (2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4
20 -テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- (18) (2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- (19) (2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- 25 (20) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチルチオ)酢酸、
- (21) 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)酢酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲 8 記載の化合物。

5 1 1. 化合物が、

- (1) (5 E) - 5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸、
- (2) (5 E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸、
- 10 (3) (5 E) - 5 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) 1-インヂリデン) ペンタン酸、
- (4) (4 E) - 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブタン酸、
- (5) (6 E) - 6 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-15 テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ヘキサン酸、
- (6) 2 - ((2 E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸、
- (7) 2 - ((2 E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸、
- 20 (8) (3 E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲 8 記載の化合物。

25

- 1 2. (1) 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (2) 6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (3) 6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸、

- (4) 6-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(5) (5E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸、
(6) 5-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
5 (7) 6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(8) 7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(9) (3E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-3-ヘキセン酸、
(10) 4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
10 (11) 5-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(12) 6-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(13) 4-(3-((2E)-3-(4-ベンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸、
15 (14) 4-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(15) (2E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸、
(16) 6-(3-(キノリン-2-イルメチルチオ)フェニル)ヘキサン酸、
(17) (3E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブター
20 3-エン酸、
(18) 4-(3-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、
(19) 4-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
(20) 4-(3-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
25 (21) 4-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(22) 4-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(23) 4-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(24) 4-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

- (25) 4- (3- (ピリジン-4-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(26) 4- (3- (インドール-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(27) 4- (3- (フェネチルオキシ) フェニル) ブタン酸、
(28) 4- (3- (2- (ナフタレン-1-イル) エトキシ) フェニル) ブタン
5 酸、
(29) 4- (3- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタン
酸、
(30) 4- (3- (2- (ピリジン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタン酸、
(31) 4- (3- (2- (インドール-3-イル) エトキシ) フェニル) ブタン
10 酸、
(32) 4- (3- (2- (5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) フェニ
ル) ブタン酸、
(33) 4- (3- (1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ) フェニル)
ブタン酸、
15 (34) 4- (3- (2- (チオフェン-3-イル) エトキシ) フェニル) ブタン
酸、
(35) 4- (3- (キノリン-4-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(36) 4- (3- (1, 3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ) フェニル)
ブタン酸、
20 (37) 4- (3- (キノリン-5-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(38) 4- (3- (キノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(39) 4- (3- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(40) 4- (3- (キノリン-8-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(41) 4- (3- (イソキノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
25 (42) 4- (3- (イソキノリン-1-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(43) 4- (3- (1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) フェニ
ル) ブタン酸、
(44) 4- (3- (5-*t*-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル

- メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (45) 4 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - メトキシキノリン - 6 - イル
メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (46) 4 - (3 - (6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサン - 8 - イルメトキ
5 シ) フェニル) ブタン酸、
- (47) 4 - (3 - (イミダゾ (1, 2 - a) ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェ
ニル) ブタン酸、
- (48) 4 - (3 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルメトキシ) フェニル) ブタン
酸、
- 10 (49) 4 - (3 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イルメトキシ) フェニル)
ブタン酸、
- (50) 4 - (3 - (4 - メチルナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ブタ
ン酸、
- (51) 4 - (3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルメトキシ) フ
15 ェニル) ブタン酸、
- (52) 4 - (3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルメトキシ) フェニル)
ブタン酸、
- (53) 4 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イル
メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 20 (54) 4 - (3 - (インダゾール - 5 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (55) 4 - (3 - ((5E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニル
オキシ) フェニル) ブタン酸、
- (56) 5 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ペンタン酸、
- (57) 5 - (3 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ペ
25 ンタン酸、
- (58) 5 - (3 - (4 - ベンチルベンジルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (59) 5 - (3 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (60) 5 - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (61) 5- (3- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(62) 5- (3- (ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(63) 5- (3- (ピリジン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(64) 5- (3- (インドール-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
5 (65) 5- (3- (フェネチルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
(66) 5- (3- (2- (ナフタレン-1-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(67) 5- (3- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
10 (68) 5- (3- (2- (ピリジン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(69) 5- (3- (2- (インドール-3-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(70) 5- (3- (2- (5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
15 (71) 5- (3- (1, 4-ベンゾジオキサソール-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(72) 5- (3- (2- (チオフェン-3-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、
20 (73) 5- (3- (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(74) 5- (3- (キノリン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(75) 5- (3- (1, 3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(76) 5- (3- (キノリン-5-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
25 (77) 5- (3- (キノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(78) 5- (3- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(79) 5- (3- (キノリン-8-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(80) 5- (3- (イソキノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (81) 5- (3- (イソキノリン-1-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(82) 5- (3- (1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(83) 5- (3- (5-*t*-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
5 (84) 5- (3- (2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(85) 5- (3- (6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
10 (86) 5- (3- (イミダゾ (1, 2-*a*) ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(87) 5- (3- (ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(88) 5- (3- (1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
15 (89) 5- (3- (4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(90) 5- (3- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
20 (91) 5- (3- ((2*E*) -3- (4-ベンチルフェニル) -2-プロペニルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
(92) 5- (3- (5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(93) 5- (3- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
25 (94) 5- (3- (インダゾール-5-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(95) 5- (3- ((5*E*) -6- (4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニルオキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (96) 6-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (97) 6-(3-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (98) 6-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- 5 (99) 6-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (100) 6-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (101) 6-(3-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (102) 6-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (103) 6-(3-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
- 10 サン酸、
- (104) 6-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (105) 6-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- 15 (106) 6-(3-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (107) 6-(3-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (108) 6-(3-(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ)フェニル)
- 20 ヘキサン酸、
- (109) 6-(3-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (110) 6-(3-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (111) 6-(3-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)
- 25 ヘキサン酸、
- (112) 6-(3-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (113) 6-(3-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (114) 6-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

- (115) 6-(3-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(116) 6-(3-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(117) 6-(3-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(118) 6-(3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェ
5 ニル)ヘキサン酸、
(119) 6-(3-(5-tert-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イ
ルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(120) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
10 (121) 6-(3-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメト
キシ)フェニル)ヘキサン酸、
(122) 6-(3-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フ
ェニル)ヘキサン酸、
(123) 6-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキ
15 サン酸、
(124) 6-(3-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)
ヘキサン酸、
(125) 6-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘ
キサン酸、
20 (126) 6-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)
フェニル)ヘキサン酸、
(127) 6-(3-((2E) -3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニ
ルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(128) 6-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニ
25 ル)ヘキサン酸、
(129) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(130) 6-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

- (131) 6-(3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (132) 7-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- 5 (133) 7-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (134) 7-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (135) 7-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (136) 7-(3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
- 10 ヘプタン酸、
- (137) 7-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (138) 7-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれ
- 15 らの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。
13. (1) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢酸、
- (2) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチ
- 20 オ)酢酸、
- (3) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルフィニル)酢酸、
- (4) 2-((2EZ)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロベニルチオ)酢酸、
- 25 (5) 2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸、
- (6) 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸、
- (7) 2-(3-((2E)-3-(4-ベンチルフェニル)-2-プロベニル

オキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸、

(8) 2 - ((2 Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸、

5 (9) 2 - (3 - (3 - ((2 E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸、

(10) 2 - (3 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸、

(11) 2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルスルホニル) 酢酸、

10 またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

1 4. (1) (2 E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸、

15 (2) (2 E) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸、

(3) (2 E) - 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸、

(4) 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

(5) 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

20 (6) 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

(7) 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(8) 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(9) (5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸、

25 (10) (5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸、

(11) 4 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ブタン酸、

(12) 5 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ペンタン酸、

- (13) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、
(14) 4-(2-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ブタン酸、
(15) 5-(2-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ペンタン酸、
(16) 7-(2-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、
5 (17) 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
(18) 3-(3-(4-ベンチルフェニルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(19) 2-(3-(4-ベンチルフェニルメトキシ)フェニル)酢酸、
(20) 3-(4-ベンチルシンナミルオキシ)安息香酸、
(21) 4-(4-ベンチルシンナミルオキシ)安息香酸、
10 (22) 2-(4-ベンチルシンナミルチオ)安息香酸、
(23) 2-(4-メチルシンナミルオキシ)安息香酸、
(24) 2-(3-(4-ベンチルフェニル)プロポキシ)安息香酸、
(25) 3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル
オキシ)ベンゼン-2-イル)プロパン酸、
15 (26) 3-(1-((5EZ)-6-フェニル-5-ヘキセニルオキシ)-4-
プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、
(27) 3-(1-(6-(4-メトキシフェニル)ヘキシルオキシ)-4-プロ
ポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、
(28) 4-(2-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イル
20 メトキシ)フェニル)ブタン酸、
(29) 4-(4-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イル
メトキシ)フェニル)ブタン酸、
(30) 4-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメ
トキシ)フェニル)ブタン酸、
25 (31) 4-(2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメ
トキシ)フェニル)ブタン酸、
(32) 7-(2-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸、
(33) 7-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘ

ブタン酸、

- (34) 7-(2-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (35) 7-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (36) 7-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- 5 (37) 7-(2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (38) 7-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (39) 7-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (40) 7-(2-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (41) 7-(2-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- 10 (42) 7-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (43) 7-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (44) 7-(2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン
- 15 酸、
- (45) 7-(2-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (46) 7-(2-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- 20 (47) 7-(2-(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (48) 7-(2-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (49) 7-(2-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- 25 (50) 7-(2-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (51) 7-(2-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、
- (52) 7-(2-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘブタン酸、

- (53) 7-(2-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(54) 7-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(55) 7-(2-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(56) 7-(2-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
5 (57) 7-(2-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(58) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(59) 7-(2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(60) 7-(2-(5-t-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル
10 メトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(61) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(62) 7-(2-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(63) 7-(2-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェ
15 ニル)ヘプタン酸、
(64) 7-(2-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプ
タン酸、
(65) 7-(2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)
20 ヘプタン酸、
(66) 7-(2-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘ
プタン酸、
(67) 7-(2-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フ
ェニル)ヘプタン酸、
25 (68) 7-(2-((2E) -3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロベニル
オキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(69) 7-(2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)
ヘプタン酸、

- (70) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (71) 7-(2-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (72) 7-(2-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル
5 オキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (73) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパン酸、
- (74) 3-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- (75) 3-(4-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (76) 3-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (77) 3-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (78) 3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (79) 3-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (80) 3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 15 (81) 3-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (82) 3-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- (83) 3-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (84) 3-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパ
20 ン酸、
- (85) 3-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (86) 3-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 25 (87) 3-(4-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (88) 3-(4-(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

- (89) 3-(4-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (90) 3-(4-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (91) 3-(4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 5 (92) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (93) 3-(4-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (94) 3-(4-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (95) 3-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (96) 3-(4-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (97) 3-(4-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (98) 3-(4-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (99) 3-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 15 (100) 3-(4-(5-t-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (101) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (102) 3-(4-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサ-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 20 (103) 3-(4-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (104) 3-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 25 (105) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (106) 3-(4-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

- (107) 3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (108) 3-(4-((2E)-3-(4-ベンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- 5 (109) 3-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (110) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (111) 3-(4-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (112) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、
- (113) 4-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (114) 4-(4-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (115) 4-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 15 (116) 4-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (117) 4-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (118) 4-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (119) 4-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (120) 4-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 20 (121) 4-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (122) 4-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (123) 4-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 25 (124) 4-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (125) 4-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

- (126) 4 - (4 - (2 - (5 - メチルチアゾール - 4 - イル) エトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (127) 4 - (4 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 5 (128) 4 - (4 - (2 - (チオフェン - 3 - イル) エトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (129) 4 - (4 - (キノリン - 3 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (130) 4 - (4 - (キノリン - 4 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (131) 4 - (4 - (1, 3 - ジオキサインダン - 4 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 10 (132) 4 - (4 - (キノリン - 5 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (133) 4 - (4 - (キノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (134) 4 - (4 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (135) 4 - (4 - (キノリン - 8 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 15 (136) 4 - (4 - (イソキノリン - 3 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (137) 4 - (4 - (イソキノリン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (138) 4 - (4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (139) 4 - (4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 20 (140) 4 - (4 - (5 - t - ブチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (141) 4 - (4 - (6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾジオキサン - 8 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (142) 4 - (4 - (イミダゾ (1, 2 - a) ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 25 (143) 4 - (4 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (144) 4 - (4 - (1, 3 - ジオキサインダン - 5 - イルメトキシ) フェニル)

ブタン酸、

(145) 4- (4- (4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

(146) 4- (4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)

5 フェニル) ブタン酸、

(147) 4- (4- ((2E) -3- (4-ペンチルフェニル) -2-プロペニルオキシ) フェニル) ブタン酸、

(148) 4- (4- (5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

10 (149) 4- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

(150) 4- (4- (インダゾール-5-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

(151) 4- (4- ((5E) -6- (4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニルオキシ) フェニル) ブタン酸、

15 (152) 2- (2- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸、

(153) 3- (2- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) プロパン酸、

(154) 4- (2- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル)

20 ブタン酸、

(155) 5- (2- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ペンタン酸、

(156) 6- (2- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ヘキサン酸、

25 (157) 2- (2- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、

(158) 3- (2- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

(159) 4- (2- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

(160) 5- (2- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (161) 6 - (2 - (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
(162) 2 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
(163) 3 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
(164) 4 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
5 (165) 5 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(166) 6 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
(167) 2 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、
(168) 3 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) プロ
パン酸、
10 (169) 4 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタ
ン酸、
(170) 5 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペン
タン酸、
(171) 6 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ヘキ
15 サン酸、
(172) 2 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル)
酢酸、
(173) 3 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル)
プロパン酸、
20 (174) 4 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル)
ブタン酸、
(175) 5 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル)
ペンタン酸、
(176) 6 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル)
25 ヘキサン酸、
(177) 2 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
(178) 3 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
(179) 4 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

- (180) 5 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(181) 6 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
(182) 2 - (2 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
5 (183) 3 - (2 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
(184) 4 - (2 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
(185) 5 - (2 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
10 (186) 6 - (2 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
(187) 3 - (4 - (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) 安息香酸、
(188) 2 - (3 - (4 - (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸、
15 (189) 3 - (3 - (4 - (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) プロパン酸、
(190) 3 - (ナフタレン-1-イルメトキシ) 安息香酸、
(191) 2 - (3 - (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
20 (192) 3 - (3 - (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
(193) 3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) 安息香酸、
(194) 2 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
(195) 3 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
(196) 3 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) 安息香酸、
25 (197) 2 - (3 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、
(198) 3 - (3 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) プロパン酸、
(199) 3 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) 安息香酸、

- (200) 2 - (3 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (201) 3 - (3 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- 5 (202) 3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) 安息香酸、
- (203) 2 - (3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (204) 3 - (3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- (205) 3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) 安息香酸、
- 10 (206) 2 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (207) 3 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- (208) 4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) 安息香酸、
- 15 (209) 2 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸、
- (210) 5 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (211) 6 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- 20 (212) 7 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ヘプタン酸、
- (213) 4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) 安息香酸、
- (214) 2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- 25 (215) 5 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (216) 6 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (217) 7 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、
- (218) 4 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸、

- (219) 2- (4- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
(220) 5- (4- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(221) 6- (4- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
(222) 7- (4- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、
5 (223) 4- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) 安息香酸、
(224) 2- (4- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、
(225) 7- (4- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ヘプ
タン酸、
(226) 4- (1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ) 安息香酸、
10 (227) 2- (4- (1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ) フェニル)
酢酸、
(228) 5- (4- (1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ) フェニル)
ペンタン酸、
(229) 7- (4- (1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ) フェニル)
15 ヘプタン酸、
(230) 4- (キノリン-7-イルメトキシ) 安息香酸、
(231) 2- (4- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
(232) 5- (4- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(233) 6- (4- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
20 (234) 7- (4- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、
(235) 4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメト
キシ) 安息香酸、
(236) 2- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ) フェニル) 酢酸、
25 (237) 5- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
(238) 6- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(239) 7- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

5

15. (1) 2- (3- (5- (1H-テトラゾール-5-イル) ペンチル) フェノキシメチル) キノリン、

(2) 1- ((5E) -6- (4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニルオキシ) -2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル) -4-プロポキシベンゼン、

10

(3) 4- ((1E) -3- (2- (テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -1-プロペニル) -1-ペンチルベンゼン、

(4) 2- (3- (3- (1H-テトラゾール-5-イルメチルチオ) プロピル) フェノキシメチル) キノリン、

15

(5) 5- ((4E) -4- (5- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブチル) -1H-テトラゾール、
またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

配列表

Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor

<130> ONF-2760PCT

<150> JP 9-233158

<151> 1997-08-28

<150> JP 9-348825

<151> 1997-12-18

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc 60
gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 February, 1997 (13. 02. 97), Full text & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 3 July, 1996 (03. 07. 96), Full text & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 November, 1998 (11. 11. 98)

Date of mailing of the international search report
24 November, 1998 (24. 11. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 14 June, 1995 (14. 06. 95), Full text & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.), 2 July, 1998 (02. 07. 98) (Family: none)	1-15
A	JP, 2-218654, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 August, 1990 (31. 08. 90), Particularly page 4, lower left column, "2-[4-(2- Quinolylmethoxy)cinnamoylamino]-5-chlorobenzoic acid (in Japanese)" (Family: none)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., "Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs." Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:


The group of inventions as set forth in claims 1 to 7 relates to medicinal compositions typified by peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient fused or unfused phenyl derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1, nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same.

The group of inventions as set forth in claims 8 to 15 relates to the compounds represented by the general formula (I') given in claim 8, among the compounds represented by the above general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same per se.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

When the disclosure in the description is taken into consideration concerning the reason why the group of inventions as set forth in claims 8 to 15 is regarded as relating to specific compounds of the general formula (I') restricted to fused ones among the compounds represented by the above general formula (I), it appears that the applicant asserts that the compounds represented by the general formula (I') are novel ones while the compounds included in the general formula (I) other than the above ones are publicly known ones. Therefore, it appears that the disclosure in claims 1 to 7 involves two inventive concepts, i.e., "invention of use of novel compounds" and "invention of novel use of publicly known compounds". From the viewpoint of the prior art, the group of the compounds represented by the general formula (I') as given in claim 8 does not provide an idea of a novel fundamental structure. Such being the case, the group of inventions as set forth in claims 1 to 7 and the group of the inventions as set forth in claims 8 to 15 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁸ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁸ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
✓ X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07.08.97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
✓ X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07.08.97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07.08.97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 11. 98	国際調査報告の発送日 24.11.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4 3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 	4 C 9455 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13. 2月. 1997 (13. 02. 97), 公報全文 & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 3. 7月. 1996 (03. 07. 96), 公報全文 & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14. 6月. 1995 (14. 06. 95), 公報全文 & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.) 2. 7月. 1998 (02. 07. 98) (ファミリーなし)	1-15
A	JP, 2-218654, A (小野薬品工業株式会社) 31. 8月. 1990 (31. 08. 90), 特に、第4頁右下欄の「2-[4-(2- キノリルメトキシ) シンナモイルアミノ] -5-クロロ安息香酸」 (ファミリーなし)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., 'Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs.' Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至7記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示される縮合又は非縮合フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。

請求の範囲8乃至15記載の発明は、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される請求の範囲8における一般式(I')で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物自体に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲8乃至15において、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される一般式(I')の特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参酌するに、一般式(I')で示されるものは新規化合物であり、それ以外の一般式(I)に含まれる化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至7の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲8における一般式(I')で示される一群の化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至7記載の発明と請求の範囲8乃至15記載の発明は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):

Description

Peroxisome proliferator-activated receptor controllers

Technical field

This invention relates to the peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains phenyl derivatives, those non-toxic salts, those acid addition salts, and those hydrates as an active ingredient.

Specifically, the peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains phenyl derivatives which are shown by the general formula (I) (in the formula, all symbols express the same implication as defined in the description), those non-toxic salts, those acid addition salts, and those hydrates, as an active ingredient, And it relates to phenyl derivatives shown by the general formula (I') (in the formula, all symbols express the same implication as defined in the description), those non-toxic salts, those acid addition salts, and those hydrates.

Background art

In the study of the transcription factor in connection with the expression induction of a recently and fat cell differentiation marker gene, the Peroxisome Proliferator Activated Receptor (henceforth, it is described as PPAR receptor;) which is a receptor in a nucleus attracts attention. As for PPAR receptor, cDNA is cloned from various animal species and some isoform genes are found out.

In the mammal, 3 kinds, (alpha), (delta), and (gamma), are known (See, J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157(1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys.Res.Comm., 224, 431 (1996); Mol.Endocrinology, 6, 1634 (1992)).

Furthermore, it is known that (gamma) type is mainly expressed by a fat tissue, the immunocyte, the suprarenal gland, the spleen, and the small intestine, (alpha) type is mainly expressed by the fat tissue, the liver, and the retina, and that (delta) type does not mainly have tissue specificity but express universally. (See, Endocrinology, 137, 354-366 (1996)).

Incidentally, the thiazolidine derivative shown below is known as therapeutic agent for the non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).

It is the antihyperglycemic used in order to correct the hyperglycemia of a diabetic patient.

Moreover, an effect is shown in correction of the high insulinemia or improvement, improvement of glucose tolerance, and a reduction of a blood serum lipid.

It is the compound considered to be very promising as an insulin resistant improver.

"pyoglitazone"

"syglitazone"

BBL49653

Troglitazone

Moreover, one of the target proteins in a cell of these thiazolidine derivatives is PPAR (gamma) receptor.

It turned out that it increases the transcription activity of PPAR (gamma) (See, Endocrinology, 137:4189-4195 (1996);

Cell, 83:803-812 (1995);

Cell, 83:813-819 (1995);

J. Biol.Chem, 270:12953-12956 (1995)).

Therefore, it is considered that PPAR (gamma) activator (agonist) which increases the transcription activity of PPAR (gamma) is promising as an hypoglycemic agent and/or a lipid-lowering agent.

Moreover, since it is known that PPAR (gamma) agonist will raise PPAR (gamma) protein's own expression (Genes & Development, 10:974-984 (1996), the chemical agent which it not only to activate PPAR (gamma), but to increase PPAR (gamma) protein's own expression is also clinically considered to be useful.

Receptor PPAR (gamma) in a nucleus is concerned with the fat cell differentiation (See, J. Biol.Chem., 272, 5637-5670 (1997) and Cell, 83, 803-812 (1995)). It is known that the thiazolidine derivative which can activate this will promote a fat cell differentiation.

Recently, the report that in a human, a thiazolidine derivative increases the body fat, and causes the increase in a body weight, and the obesity (See, Lancet, 349, 952 (1997)).

Therefore, the antagonist (antagonist) which suppresses PPAR (gamma) activity, and the chemical agent which can reduce PPAR (gamma) protein's own expression are also clinically considered to be useful.

Incidentally, the compound which can suppress the activity by phosphorylating PPAR (gamma) is introduced in Science, 274:2100-2103 (1996).

From that, the chemical agent which does not bond to PPAR (gamma) protein but suppresses the activity, is also considered to be useful clinically.

From these things, the activator (agonist) of PPAR (gamma) receptor, and PPAR (gamma) protein expression controller which can increase protein's expression own, It is anticipated that it is useful as a hypoglycemic agent, a lipid-lowering agent, and preventives and/or remedies for metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia, and hyperlipoproteinemia, hyp lipidemia, art riosclerosis, hyp rtension, a circulatory diseases, hyperphagia, etc..

On the on hand, it is anticipated that th antagonist which suppresses the transcription activity

of PPAR (gamma) receptor, or PPAR (gamma) protein expression controller which can suppress protein's expression own is useful as a hypoglycemic agent, and preventives and/or remedies for metabolic errors, such as diabetes, obesity, and syndrome X, hyperlipidemia, arteriosclerosis, hypertension, hyperphagia, etc..

Moreover, the fibrate group compound shown below, for example, clofibrate, is known as a lipid-lowering agent.

However, it is made clear that one of the target proteins in a cell of a fibrate group compound is also PPAR (alpha) receptor (See, Nature, 347:645-650(1990); J.Steroid Biochem. Molec. Biol. 51:157-166(1994); Biochemistry, 32:5598-5604 (1993)).

From these things, it is considered that the PPAR (alpha) receptor controller in which a fibrate group compound can activate has a lipid-lowering effect.

It is anticipated that it is useful as preventives and/or remedies for hyperlipidemia.

Besides this, as a biological activity in which PPAR (alpha) participates, having an anti-obesity effect was recently reported in WO No. 9736579 description.

Moreover, in J. Lipid Res., 39, 17-30 (1998), having a high density lipoprotein (HDL) cholesterol raise effect and a lowering effect of low density lipoprotein (LDL) cholesterol or very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol and furthermore the triglyceride with activation of PPAR (alpha) receptor is reported.

In Diabetes, 46, 348-353 (1997), it is reported that improvement of the fatty acid clofibrate composition in blood and the hypertension, and improvement of insulin resistance by bezafibrate, one of fibrate group compounds was observed.

Therefore PPAR (alpha) controller which rises expression of the agonist which activates PPAR (alpha) receptor, and PPAR (alpha) protein's own is useful as a lipid-lowering agent and hyperlipidemia therapeutic agent. And moreover, HDL cholesterol raise effect, a reduction effect of LDL cholesterol and/or VLDL cholesterol and arteriosclerosis development suppression, its treatment, and a obesity inhibitory effect are anticipated.

It is considered that it is promising also for a diabetic treatment, prevention as a hypoglycemic agent, and improvement of the hypertension, and risk factor reduction of syndrome X and the onset prevention of the ischemic heart diseases.

On the one hand, a report of the biological activity in which the ligand which activates PPAR (delta) receptor intentionally and PPAR (delta) receptor participate is few.

PPAR (delta) is sometimes called PPAR (beta) or NUC1 in the case of the human.

As a biological activity of PPAR (delta) until now, in WO 9601430 description, it is shown that hNUC1B (a PPAR sub-type whose one amino acid is different from human NUC1) can suppress the transcription activity of human PPAR (alpha) or a thyroid gland hormone receptor.

Moreover, recently, in WO 9728149 description, the compound (agonist) which has high

affinity in PPAR (delta) protein, and activates PPAR (delta) intentionally is discovered.

Furthermore it was reported that those compounds have HDL (high density lipoprotein) cholesterol raise effect.

Therefore, the application as HDL cholesterol raise effect, the development suppression of arteriosclerosis by it, and its treatment, and a lipid-lowering agent, or a hypoglycemic agent is anticipated to the agonist which can activate PPAR (delta).

Furthermore it is considered useful for the treatment of the hyperlipidemia, a diabetic treatment, reduction of the risk factor of syndrome X, and the onset prevention of the ischemic heart diseases.

As PPAR receptor regulator, the following are reported in addition to the above thiazolidine derivative and the fibrate group compound.

For example, in WO 9725042 description, it is described that the compound shown by the general formula (A) (In the formula, ROA expresses 2-benz oxazolyl or 2-pyridyl. R1A expresses CH₂OCH₃ or CF₃.), those permissible salt pharmaceutically, and/or those permissible solvate pharmaceutically, are the agonist of PPAR(alpha) type receptor and PPAR(gamma) type receptor.

In WO 9727857 description, it is described that the compound shown by the general formula (B) (in the formula, R1B is chosen from hydrogen atom, C1-15 alkyl, C2-15 alkenyl, C2-15 alkynyl, and C3-10 cycloalkyl. The above alkyl, alkenyl, alkynyl, and cycloalkyl may be substituted by 1-3 RaAs.; (ZB-WB) expresses ZB-CR₆BR₇B-, ZB-CH=CH-, or the below.;

R8B is chosen out of CR₆BR₇B, O, NR₆B and S(O)PB.; R6B and R7B are respectively independent. they are chosen out of a hydrogen atom and C1-6 alkyl.; BB is chosen from the following 1-3.; 1) It is 0-2 double bonds and the heterocyclic ring of 5 or 6 members containing one hetero atom chosen from O, S, and N. A hetero atom is optionally substituted at which position of the heterocyclic ring of 5 or 6 members.

A heterocyclic ring is optionally substituted from 1-3 RaBs.

2) It is the carbocyclic ring which includes 0-2 double bonds. A carbocyclic ring is optionally substituted from 1-3 RaBs at any position of 5 or 6 members.

3) it is 1) 0-2 double bonds and the heterocyclic ring of 5 or 6 members containing 3 hetero atoms chosen from O, S, and N. A hetero atom is optionally substituted at which position of the heterocyclic ring of 5 or 6 members. A heterocyclic ring is optionally substituted by 1-3 RaBs. x1B and x2B are respectively independent.

They are chosen out of a hydrogen atom, OH, C1-15 alkyl, C2-15 alkenyl, C2-15 alkynyl, a halogen, OR₃B, ORBCF₃, C5-10 aryl, C5-10 aralkyl, C5-10 heteroaryl, and C1-10 acyl. The above alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, and heteroaryl are optionally substituted by 1-3 RaBs.;

RaB is chosen out of a halogen, an acyl, an aryl, a heteroaryl, CF₃, OCF₃, -O-, CN, NO₂, R₃B,

OR3B, SR3B, =N(ORB), S(O)R3B, SO2R3B, NR3BR3B, NR3BCOR3B, NR3BCO2R3B, NR3BCON(R3B)2,

NR3BSO2R3B, COR3B, CO2R3, CON(R3B)2, SO2N(R3B)2, and OCON(R3B). The above aryl and heteroaryl are optionally substituted by 1-3 halogens or C1-6 alkyl.; YB is chosen out of S(O)PB, -CH2-, -C(O)-, -C(O)NH-, -NRB-O-, -SO2NH-, -NHSO2-, and Y1B is chosen out of O and C. ZB is chosen out of CO2R3B, R3BCO2R3B, CONHSO2Me, CONH2,5-(1H-tetrazole).

tB and vB are respectively independent and express 0 or 1. tB+vB is 1.; QB expresses the hydrocarbon of 2-4 of a saturated or an unsaturated linear chain. pB is 0 to 2.), or those permissible salts pharmaceutically is a regulator of PPAR (delta) receptor.

Moreover, it is described by WO of No. 9727847, WO of No. 9728115, WO of No. 9728137, and WO description of No. 9728149 that the similar compound as above is the regulator of PPAR (delta) receptor.

Moreover, in WO 9731907 description, it is described that the compound shown by the general formula (C) (In the formula, AC is a phenyl. the above-mentioned phenyl may be substituted by 1 or more halogens, C1 -6 alkyl, C1 -3 alkoxy, and C1 - 3 fluoro alkoxy.;

BC expresses a heterocyclic ring of 5 or 6 members -C1-6 alkylene - which contain at least one hetero atom chosen from an oxygen atom, a nitrogen atom, and a sulphur atom. The above-mentioned heterocyclic ring may be substituted by C1 - 3 alkyl.; AlkC expresses C1 -3 alkylene.; R1C expresses a hydrogen atom or C1 -3 alkyl.; ZC is chosen out of (C1 -3 alkylene) phenyl or -NR3CR4C.), or those permissible salts pharmaceutically has PPAR (gamma) agonist activity (Description of the group in the formula extracted the required part).

On the one hand, in the unexamined Japanese patent No. 61-267532 description, it is described that the compound shown by the general formula (D)

(In the formula, Ar1D expresses nitrogen, sulfur, or oxygen different ring or aromatic ring.; ArD expresses phenyl ring or nitrogen, oxygen, or sulfur different ring.; ArD and Ar1D may be substituted by H, CH3, a lower alkyl, halo, a lower alkoxy, CF3, and nitro completely or imperfectly; XD expresses -O(CHR1D)ND-.

ZD is an alkylene chain which has the carbon atom up to ten in a principal chain, the total carbon atom up to 12, 0-2 double bonds. This alkylene chain may be connected with ArD via oxygen, sulfur, or the amino nitrogen atom. At the time of n'D=1, RD expresses -COR4D.;

R1D expresses H or CH3.; R4D expresses OR2D.; R2D expresses H and a lower alkyl.; nD=0 or 1; n'D=1-7.), and its salt have a lipoxigenase inhibitory activity (Description of the group in the formula extracted the required part.).

Moreover, in the Japanese Patent Laid-open of No. 3-261752, it is described that phenyl alkan (ken) acid shown by the general formula (E) (In the formula, AE expresses -O- and -CH2-. WE expresses the alkyl n group of C1-C13. R1E expresses a hydrogen atom, an alkyl group of

C1-C4, and a saturated, or unsaturated heterocyclic ring of a single ring of 4 - 7 members containing one nitrogen atom. YE expresses ethylene or a vinylene group. DE expresses the group shown by -ZE-BE.

ZE expresses the alkylene or the alkenylene group of C3-C11. BE expresses the group shown by the figure. Or, ZE and BE combine together and express the alkyl group of C3-C22. R3E expresses a hydrogen atom, a halogen, and C1-C8 alkyl and C1 - 8 alkoxy. nE expresses the integer of 1-3.) or its non-toxic salt has leukotriene B4 antagonism. (Description of the group in the formula extracted the required part).

Moreover, in the unexamined Japanese patent No. 60-142936 description, it is described that the substituted phenyl derivative shown by the general formula (F) (In the formula, R1F express a hydrogen atom, an alkyl group or an alkoxy group of the carbon numbers 1-15 of a linear chain or a branched chain. R2F express a hydrogen atom or a methyl group.

R3F express a carboxy group, a carboxymethyl group, an alkoxy carbonyl group of 2-6C of a linear chain, or branched chain, or an alkoxy carbonyl methyl group of carbon numbers 3-7 of a linear chain or branched chain. R4F express a hydrogen atom, a halogen, or an alkyl group of a 1-4C of a linear chain or branched chain.

XF expresses the group shown by -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NH-, and -CH₂NR₅F-. (In the formula, R₅F express the alkyl group of the linear chain of a 1-4C, or branched chain) nF expresses 0, 1, or 2.

This symbol expresses a double bond (E, Z, or EZ mixture) or a single bond.), its non-toxic salt, or its non-toxic acid addition salt have a leukotriene antagonism, a phospholipase inhibitory effect, and 5 (alpha)- reductase inhibitory effect. (Description of the group in the formula extracted the required part).

Moreover, in the Patent Publication description of No.-504194, it is described that the compound shown by the general formula (G)

XG-YG-ZG-"aryl G"-AG-BG (G)

(in the formula, "Aryl G" contains 0, 1, 2, 3, or four N atoms. It is the single ring-type aromatic six-member ring group substituted by R₅G or without the substituent.; XG contains 0, 1, 2, 3, or four hetero atoms which were chosen from N, O, and S. They are aromatic or non-aromatic ring of a single ring-type or a multi-ring 4- 10 member ring system which are substituted by R₁G, R₂G, R₃G, or R₄G or without substituents.

R₁G, R₂G, R₃G, and R₄G are chosen independently of the group which consists of hydrogen, C1 -10 alkyl, C1 - 4 alkoxy, and C0- C6 alkyl.; YGs are C0-8 alkyl, C0-8 alkyl-O-C0-8 alkyl, C0 - 8 alkyl-SOnG-C8 alkyl, and (CH₂)O-6-NR₃G-(CH₂)O-6. nG is an integer of 0-2.

ZG and AG are chosen independently out of (CH₂)_mG, (CH₂)_mGO(CH₂)_nG, (CH₂)_mGNR₃G(CH₂)_nG, (CH₂)_mGSO₂(CH₂)_nG, (CH₂)_mGS(CH₂)_nG, and

$(CH_2)_mGSO(CH_2)_nG$. mG and nG here are integers chosen independently of 0-6. Wherein, when AG is $mG(CH_2)$,

The "aryl G " ring bonded to ZG and AG must contain at least one hetero atom.;

R_5G is hydrogen, C_1-6 alkyl, C_0-6 alkyl oxy C_0-C_6 alkyl, or halogen.; BG is the figure or the figure. R_6G , R_7G , R_8G , R_9G , $R_{10}G$, and $R_{11}G$ here are chosen independently out of hydrogen and C_1-8 alkyl. $R_{12}G$ are chosen out of a hydroxy and C_1-8 alkyl oxy.), and its permissible salt pharmaceutically have a fibrinogen receptor antagonist activity. (Description of the group in the formula extracted the required part).

Disclosure of Invention

These inventors performed the study zealously that the compound which has the control action of PPAR receptor should be discovered.

As a result, this invention compound shown by the general formula (I) was proved to attain the objective.

This invention was perfected.

Moreover, a part of the compound shown by the general formula (I) is already well-known in the above-mentioned unexamined Japanese patent No. 61-267532, Japanese Patent Laid-open of No. 3-261752, the unexamined Japanese patent No. 60-142936, and the Patent Publication description of No. 8-504194.

It is also well-known to have those effects, i.e., lipoxigenase inhibitory effect, a leukotriene antagonism, a phospholipase inhibitory effect, 5 (alpha)- reductase inhibitory effect, and a fibrinogen receptor antagonist activity.

However, the control action of PPAR receptor is not anticipated from these things.

This invention relates to (1) the peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains the compounds shown by the general formula (I) (In the formula, R_1 expresses 1) C_1-8 alkyl group, 2) C_1-8 alkoxy group, 3) Halogen, 4) a nitro group or 5) a trifluoromethyl group. R_2 expresses 1) $-COOR_3$ group (in the group, R_3 expresses a hydrogen atom or C_1-4 alkyl group.) or 2) 1H-tetrazole-5-yl group. A expresses 1) one single bond, 2) C_1-8 alkylene group (one carbon atom of the above C_1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen out of a $-S$ -group, a $-SO$ -group, a $-SO_2$ -group, a $-O$ -group, or a $-NR_4$ -group (in the group, R_4 expresses a hydrogen atom or C_1-4 alkyl group.).), 3) C_2-8 alkenylene group (one carbon atom of the above C_2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen out of a $-S$ -group, a $-SO$ -group, a $-SO_2$ -group, a $-O$ -group, or a $-NR_5$ -group (in the group, R_5 expresses a hydrogen atom or C_1-4 alkyl group.).).

4) the group, 5) (C_1-8 alkylene) - group (one carbon atom of the above C_1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen out of a $-S$ -group, a $-SO$ -group, a $-SO_2$ -group, a $-O$ -group, or a

-NR6-group (in the group, R6 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).),

or 6) (C2-8 alkenylene) - group (One carbon atom of the above C2 - 8 alkenylene group may be replaced by the group chosen out of a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR7- group (in the group, R7 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).) are expressed.

G expresses 1) carbocyclic ring group or 2) a heterocyclic ring group.

(The carbocyclic ring group and the heterocyclic ring group in above-mentioned G group may be substituted by 1-4 groups chosen out of the following (i) - (v). (i) C1 - 8 alkyl group, (ii) C1 - 8 alkoxy group, (iii) Halogen, (iv) Trifluoromethyl group, (v) Nitro group.).

E1 expresses

- 1) Single bond,
- 2) C1-8 alkylene group the peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains,
- 3) C2 - 8 alkenylene group, or
- 4) C2 - 8 alkynylene group.

E2 expresses

- 1) -O-group,
- 2) -S-group, or
- 3) -NR8-group (in the group, R8 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).

E3 expresses

- 1) a single bond, or
- 2) C1-8 alkylene group.

n expresses 0 or 1.

As for Cyc1, 1) the ring does not exist, or 2) a saturated, partially saturated or unsaturated carbocyclic ring of 5 - 7 member are expressed.

Wherein, (1) E1 and E3 shall not express a single bond simultaneously.

(2) When A expresses, 4) the group, 5) (C1 -8 alkylene) - group (One carbon atom of the above C1- 8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR6-group (in the group, R6 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.), or 6) (C2-8 alkenylene)- group (One carbon atom of the above C2 - 8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR7- group (in the group, R7 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).),

Cyc1 expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring of 5 - 7 member.

And A shall be bonded only to Cyc1 ring.

(3) When A expresses a methylene group, an ethylene, a vinylene group, or an ethylene in which one carbon atom was replaced by a -S-group, the -SO-group, the -SO₂-group, the -O-group, or the -NR4-group, and Cyc1 does not express a ring, and E3 expresses a single bond,

E1 does not express C3-5 alkylene group, C3 - 5 alkenylene group, or C3 - 5 alkynylene group.

(4) When A expresses a methylene group, an ethylene, a vinylene group, or an ethylene in which one carbon atom was replaced by a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, an -O-group, or a -NR₄-group, and CyC1 does not express a ring and E1 expresses a single bond, E3 does not express C3-5 alkylene group.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as an active ingredient,

(2) Phenyl derivatives shown by the general formula (I')

(In the formula, R1 expresses 1) C1 - 8 alkyl group, 2) C1 - 8 alkoxy group, 3) a halogen, 4) a nitro group, or 5) a trifluoromethyl group. R2 expresses 1) -COOR₃ group (in the group, R₃ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.) or 2) 1H-tetrazole-5-yl group. A expresses 1) a single bond, 2) C1-8 alkylene group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -s-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group (in the group, R₄ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).), 3) C2 - 8 alkenylene group (one carbon atom of the above C2 - 8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -s-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₅-group (in the group, R₅ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).).

4) the group, 5) (C1-8 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group (in the group, R₆ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).), or 6) (C2-8 alkenylene)- group (one carbon atom of the above C2 - 8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group (in the group, R₇ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.).) are expressed. G expresses 1) carbocyclic ring group or 2) heterocyclic ring group (The carbocyclic ring group and the heterocyclic ring group in above-mentioned G group may be substituted by 1-4 groups chosen out of the following (i) - (v).

(i) C1 - 8 alkyl group, (ii) C1 - 8 alkoxy group, (iii) a halogen, (iv) trifluoromethyl group, (v) nitro group. E1 expresses 1) a single bond, 2) C1-8 alkylene group, 3) C2 - 8 alkenylene group, or 4) C2 - 8 an alkynylene group.

E2 expresses 1) a -O-group, 2) a -S-group, or 3) -NR₈-group (in the group, R₈ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group).

E3 expresses 1) a single bond or 2) C1- 8 alkylene group.

n expresses 0 or 1.

CyC1 expresses a saturated and partially saturated or unsaturated carbocyclic ring of 5 - 7 member.

However, (1) E1 and E3 shall not express a single bond simultaneously.

(2) When A expresses 4) the group, 5) (C1-8 alkylene) group (one carbon atom of the above

C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group (in the group, R₆ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.), or 6) (C2-8 alkenylene)-group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group (in the group, R₇ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.)), A shall be bonded only to Cyc1 ring.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates, and (3) the manufacturing method of the compound shown by the general formula (I).

DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

In this invention, as long as it is pointed out especially, all the isomers are included in this. For example, linear chains and branched chains are contained in an alkyl group, an alkoxy group, an alkylene group, an alkenylene group, and an alkynylene group.

Moreover the double bonds in alkenylene group contain E, Z, and EZ mixture.

The isomer (Optical isomers) produced by existing of asymmetric carbon atoms in case an alkyl group, an alkoxy group, an alkylene group, an alkenylene group and an alkynylene group of a branched chain exist, is also contained.

C1-4 alkyl groups expressed by R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ in the general formula (I) and (I') indicate a methyl, an ethyl, a propyl, a butyl group, and those isomer groups are expressed.

C1- 8 alkyl groups expressed with the carbocyclic ring group in R₁ and G groups and the substituent of a heterocyclic ring group in the general formula (I) and (I') indicate a methyl, an ethyl, a propyl, a butyl, a pentyl, a hexyl, a heptyl, an octyl group, and those isomer groups.

C1- 8 alkoxy groups expressed with the carbocyclic ring group in R₁ and G groups and the substituent of a heterocyclic ring group in the general formula (I) and (I') express a methoxy, an ethoxy, a propoxyl, a butoxy, pentoxy, a hexyl oxy, heptyloxy, an octyloxy group, and those isomer groups.

C1-8 alkylene groups expressed by A, E₁, and E₃ in the general formula (I) (I') express a methylene, an ethylene, a trimethylene, a tetramethylene, penta methylene, hexamethylene, a hepta methylene, an octamethylene group, and those isomer groups.

C2- 8 alkenylene groups expressed by A and E₁ in the general formula (I) and (I') express an ethenylene, a propenylene, butenylene, pentenylene, a hexenylene, heptenylene, octenylene, and those isomer groups.

C2-8 alkynylene group expressed by E₁ group in the general formula (I) and (I') express enylene, Propynylene, butynylene, pentynylene, hexynylene, heptynylene, octynylene, and those isomer groups.

The halogens expressed with the carbocyclic ring group in R₁ and G groups and th substituent of a heterocyclic ring group in the g neral formula (I) and (I') are a fluorine, a chlorine

atom, a bromine atom, and an iodine atom.

The carbocyclic ring group expressed by G in the general formula (I) and (I') expresses a single ring of C 3-10, bi-ring type carbocyclic ring and a crosslinking type carbocyclic ring.

For example, as the single ring, the bi-ring type carbocyclic ring and the crosslinking type carbocyclic ring of C3-10, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, a cyclohexane, cyclo heptan, a cyclooctane, cyclo nonane, a cyclo decane, a cyclopentene, cyclohexene, cyclopentadiene, a cyclohexadiene, a benzene, pentalene, an indene, a naphthalene, azulene, a dihydro naphthalene, tetrahydronaphthalene, a perhydro naphthalene, indan (dihydro indene), a per hydrindene, a bicyclo pentane, a bicyclo hexane, bicyclo heptan ([2.2.1] bicycloheptane), a bicyclo octane, bicyclo nonane, a bicyclo decane, an adamantane, etc. are mentioned.

The heterocyclic ring group expressed by G in the general formula (I) and (I') express an unsaturated and a partially or whole saturated single ring of 5 - 15 member, or a bi-ring type heterocyclic group containing 1-3 nitrogen atoms, 1-2 oxygen atoms, and/or one sulphur atom.

For example, as an unsaturated and a partially or whole saturated single ring of 5 - 15 member, or bi-ring type heterocyclic group containing 1-2 nitrogen atoms, 1-2 oxygen atoms, and/or one sulphur atom, a pyrroline, pyrrolidine, an imidazoline, an imidazolidine, a pyrazoline, a pyrazolidine, a piperidine, a piperazine,

tetrahydro pyrimidine, hexahydro pyrimidine, a tetrahydro pyridazine, a hexahydro pyridazine, a hexahydro azepine, a dihydrofuran, the tetrahydrofuran, dihydro pyrane, a tetrahydropyran, a dihydro thiophene, a tetrahydro thiophene,

Dihydrothiain (dihydro thio pyrane), tetrahydro thiain (tetrahydro thio pyrane), a dihydro oxazole, a tetrahydro oxazole, dihydro isoxazole, tetrahydro isoxazole, a dihydro thiazole, a tetrahydro thiazole, a dihydro Isothiazole,

a tetra Isothiazole, a morpholine, a thiomorpholine, an indoline, an iso indoline, dihydro indazole, per hydro indazole, a dihydro quinoline, a tetrahydro quinoline, a per hydro quinoline, dihydro isoquinoline, tetrahydro isoquinoline, bell hydro isoquinoline, a dihydro phthalazine,

a tetrahydro phthalazine, a per hydro phthalazine, dihydro naphthyridine, tetrahydro naphthyridine, per hydro naphthyridine, a dihydro quinoxaline, a tetrahydro quinoxaline, a per hydro quinoxaline, a dihydro quinazoline, a tetrahydro quinazoline, a per hydro quinazoline,

a dihydro cinnoline, a tetrahydro cinnoline, a per hydro cinnoline, dihydro benzoxazole, a perhydro benzoxazole, a dihydro benzothiazole, a perhydro benzothiazole, a dihydro benzimidazole, a per hydro benzimidazole, dihydro benzoxazine, dioxindan, a benzo dioxane, quinuclidine, a pyrrole, an imidazole, a pyrazole, a pyridine, a pyrazine, pyrimidine, a pyridazine, an azepin, a diazepine, furan, pyrane, an oxepin, an oxazepine, a thiophene, a thiain (thio pyrane) a thiepin, an oxazole, isoxazol, a thiazol, an Isothiazole, oxadiazol, the oxazin, an oxa diazine, an oxazepine, an oxa azepine, a thiadiazole, a thiazin, a thiadiazin, thiaazepine, a

thia diaz pine, indole, isoindol ,

a benzofuran, an iso benzofuran, a benzo tiophene, an iso benzothiophen , indazol , a quinoline, isoquinolin , a phthalazine, naphthyridine, a quinoxaline, a quinazoline, a cinnoline, benzoxazole, a benzothiazole, a benzimidazole, oxa tetrahydrofuran, thiazolydinone, a thiazolidine dione, imidazo pyridine, a benzotriazol, etc. are mentioned.

In the general formula (I) and (I'), a saturated, partially saturated or unsaturated carbocyclic ring of 5 - 7 member expressed by Cyc1 and Cyc1, implies a ring which condensed with benzene ring shown below.

When A expresses the group, (C1-8 alkylene)-group, or (C2-8 alkenylene)- group, A bonds to CyC1 and CyC1 as shown below.

Among the compounds shown by the general formula (I), as a desirable as A, C3-7 alkylene group (one carbon atom of the above-mentioned C3-7 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group), C3-7 alkenylene group (one carbon atom of the above C3-7 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₅-group),

or (C1-8 alkylene)- group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, -O-group, or a -NR₇- group.) are mentioned.

More preferably, C3-7 alkylene group in which one carbon atom was replaced by a -S-group, the -SO-group, the -SO₂-group, the -O-group, or the -NR₄-group, or (C1-5 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-5 alkylene group is replaced by a -S-group, the -SO-group, the -SO₂-group, the -O-group, or the -NR₇- group) are mentioned.

-COOR₃ is desirable as R₂ among the compounds shown by the general formula (I).

C1-8 alkylene group or C2- 8 alkenylene group is desirable as E1 among the compounds shown by the general formula (I).

More preferably it is C1-8 alkylene group.

A -O-group or a -S-group is desirable as E2 among the compounds shown by the general formula (I).

A -O-group is more desirable.

A single bond is desirable as E3 among the compounds shown by the general formula (I).

Among the compound shown by the general formula (I),

as a desirable compound, the compounds shown by the general formula (Ia)

(in the formula, Aa express C3-7 alkylene group, or C3- 7 alkenylene group. The other symbols express the same implication as the above.),

the general formula (Ib)

(In the formula, Ab expresses C3-7 alkyl n group (on carbon atom of the above-mentioned

C3-7 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group), or C3 - 7 alkenylene group (one carbon atom of the C3- 7 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group.). The other symbols express the same implication as the above.) and the general formula (lc) (In the formula, all symbols express the same implication as the above), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates are mentioned.

As a more desirable compound, the compound shown by the general formula (laa) (in the formula all symbols expressing the same implication as the above), the compound shown by the general formula (lbb) (in the formula all symbols expressing the same implication as the above), the compounds shown by the general formula (lcc) (in the formula, AC expresses C1-5 alkylene group (one carbon atom of the above C1-5 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group). The other symbols express the same implication as the above.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates are mentioned.

As an even desirable compound, the compound shown by the general formula (laaa) (in the formula, all symbols, express the same implication as the above), the compound shown by the general formula (lbbb) (in the formula, all symbols, express the same implication as the above), the compound shown by the general formula (lccc) (all symbols, in the formula, express the same implication as the above), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates are mentioned.

As a concrete compound, the compounds of 1-10 shown below, the compounds of Table 1 - Table 13, those non-toxic salts, those acid addition salts, those hydrates, and the compound described in the after-mentioned embodiment are mentioned.

Compound 1:3-(1-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl) hexa-5-enyl) oxy-4-propoxyl benzene-2-yl) propionic acid (the Japanese Patent Laid-open of No. 3-261752, Embodiment 21 compound)

Compound 2:3-(1-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl) hexa-5-enyl) oxy-4-butylbenzene-2-yl) propionic acid (the Japanese Patent Laid-open of No. 3-261752, Embodiment 26 compound)

Compound 3:2-(4-pentyl cinnamyl oxy) benzoic acid (the unexamined Japanese patent No. 60-142936, Embodiment 4 compound)

Compound 4:6-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid (a compound manufactured in the after-mentioned Embodiment 3)

Compound 5:2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propoxyl) acetic acid (a compound manufactured in the after-mentioned Embodiment 3 (17))

Compound 6:2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propylthio) acetic acid (a compound manufactured in the after-mentioned Embodiment 3 (23))

Compound 7: (5E) -5-(7- (quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) pentanoic acid (a compound manufactured in the after-mentioned Embodiment 14)

Compound 8: (5E) -5-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyliden) pentanoic acid (a compound manufactured in after-mentioned Embodiment 14(1))

Compound 9: (5E) -5-(4- (quinoline-2-yl methoxy)1-indilydene) pentanoic acid (a compound manufactured in after-mentioned Embodiment 14(2))

Compound 10: 2-(2E) (-2-(7- (quinoline-2-yl methoxy)1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) ethylthio) acetic acid (a compound manufactured in after-mentioned Embodiment 20(3))

In the following Table 1 - Table 13, Me expresses a methyl group, i-Bu, i-butyl group, and n-Bu, n-butyl group.

The other symbols express the same implication as the above.

Table 1

Table 2

Table 3

Table 4

Table 5

Table 6

Table 7

Table 8

Table 9

Table 10

Table 11

Table 12

Table 13

[The manufacturing method of this invention compound]

(a) Among the compounds shown by the general formula (I), a compound in which R₂ expresses a -COOR₃₋₁ group (in the group, R₃₋₁ expresses C₁₋₄ alkyl group), and A expresses a single bond, C₁₋₈ alkylene group or C₂₋₈ alkenylene group, namely, this invention compound shown by the general formula (I-A) (In the formula, R₃₋₁ expresses C₁₋₄ alkyl group.

A₁ expresses a single bond, C₁₋₈ alkylene group (one carbon atom of the above C₁₋₈ alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group), or C₂₋₈ alkenylene group (one carbon atom of the above C₂₋₈ alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₅-group). The other symbols express the same implication as the

above.), can be manufactured by reacting the compound shown by the general formula (II) (In the formula, E2-1 expresses -SH group, -OH group, or -NHR₈.) The other symbols express the same implication as the above.) with the compound shown by the general formula (III) (In the formula, X expresses a halogen. The other symbols express the same implication as the above.). when E2-1 of the compound shown by the general formula (II) is -SH group or -OH group, this reaction is conducted at 0-80 degrees C in an inactive organic solvent (tetrahydro furan (THF), diethyl ether, a methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, pentane, hexane, benzene, toluene, dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), hexamethyl phosphoamide (HMPA), etc.), in the presence of bases (sodium hydride, potassium carbonate, a triethylamine, a pyridine, sodium iodide, cesium carbonate etc.).

When E2-1 of the compound shown by the general formula (II) is -NHR₆, it is conducted at 0-80 degrees C in the above inactive organic solvents, or without solvent, in the presence of tertiary amines, such as triethylamine, if necessary.

(b) Among this invention compound shown by the general formula (I), a compound in which R₂ expresses -COOH group and A expresses a single bond, C1-8 alkylene group, C2-8 alkenylene group, namely, this invention compound shown by the general formula (I-B) (In the formula, all symbols express the same implication as the above), can be manufactured by giving the compound shown by the general formula (I-A) to the reaction (saponification reaction) which carries out conversion of an ester to an acid.

The above-mentioned saponification reaction is well-known.

For example, (1) in organic solvents which can mix with water (THF, dioxane, ethanol, methanol, etc.), or those mixed solvents, the aqueous solution of alkalis (potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium carbonate sodium carbonate, etc.) is used, (2) It is performed in anhydrous conditions in an alkanol (methanol, ethanol, etc.) using the above alkali.

These reactions are usually performed at a temperature of -10-100 degrees C.

(c) Among the compound shown by the general formula (I), a compound in which A expresses the group and (C1-8 alkylene)-group, R₂ expresses COOR₃, and Cyc1 ring -expresses a saturated or a partially saturated carbocyclic ring, namely, this invention compound shown by the general formula (I-C) (in the formula, Cyc2 ring expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring. A₂ expresses the group, or (C1-8 alkylene)- group. The other symbols express the same implication as the above.), can be manufactured by reacting the compound shown by the general formula (IV) (in the formula, all symbols, express the same implication as the above) with the compound shown by the general formula (V) (in the formula, A₂-1 expresses C2-8 alkylene group. The other symbols are the same implication as above), or with the compound shown by the general formula (VI) (in the formula, all symbols, express the same implication as

th above).

The above-mentioned reaction is well-known as Wittig reaction or Horner-Emmons reaction.

For example, using bases (sodium hydride, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide, etc.) in an inert solvent (ether, tetrahydrofuran, toluene, benzene, etc.), it can carry out by reacting it at 0-80 degrees C.

Moreover, the compound shown by the general formula (I-C) can be manufactured by giving the compound obtained depending on the need to the above-mentioned saponification reaction.

(d) Among the compound shown by the general formula (I), a compound in which A expresses (C2-8 alkenylene)-group, R2 expresses COOR3, Cyc1 ring expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring, namely, this invention compound shown by the general formula (I-D) (In the formula, A3 expresses (C2-8 alkenylene)-group. The other symbols express the same implication as the above.), can be manufactured by reacting the compound shown by the general formula (VII) (In the formula, A3-1 expresses a single bond or C1-6 alkylene group. The other symbols express the same implication as the above.) with the compound shown by the general formula (V) or with the compound shown by the general formula (VI).

This reaction can be conducted like the above Wittig reaction or Horner-Emmons reaction

Moreover, the compound shown by the general formula (I-D) can be manufactured by giving the compound obtained depending on the need to the above-mentioned saponification reaction.

(e) Among this invention compound shown by the general formula (I), a compound in which A expresses (C1-8 alkylene)-group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -O-group, or a -NR6-group.), or (C2-8 alkenylene)- group (in the group, one carbon atom of C2- 8 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -O-group, or a -NR7- group), R2 expresses COOR 3-1, and Cyc1 ring expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring, namely, this invention compound shown by the general formula (I-E) (in the formula, A4 expresses (C1-8 alkylene)-group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -O-group, or a -NR6-group), or (C2-8 alkenylene)- group (in the group, one carbon atom of C2 - 8 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -O-group, or a -NR7- group). The other symbols express the same implication as the above.), can be manufactured by reacting the compound shown by the general formula (VIII) (in the formula, A4-1 expresses C1-7 alkylene group, or C2-7 alkenylene group. The other symbols express the same implication as the above.) with the compound shown by the general formula (IX) (in the formula, A4-2 expresses -SH group, -OH group, or -NHR4. A4-3 expresses C1-7 alkylene group, or C2-7 alk nylene group. The other symbols are the sam implication as abov).

This r action can b performed by th similar process to th reaction of th compound shown by the above-m ntioned general formula (II), and the compound shown by the general formula

(III).

(f) Among this invention compound shown by the general formula (I), a compound in which A expresses (C1-8 alkylene)- group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -SO-group or a -SO₂-group), or (C2-8 alkenylene)- group (in the group, one carbon atom of C2 - 8 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -SO-group or a -SO₂-group), R₂ expresses COOR³⁻¹, Cyc1 ring expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring, namely, this invention compound shown by the general formula (I-F) (in the formula, A₅ expresses (C1-8 alkylene)-group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -SO-group or a -SO₂-group), or (C2-8 alkenylene)- group (in the group, one carbon atom of C2- 8 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -SO-group or a -SO₂-group). The other symbols express the same implication as the above.), can be manufactured by giving the compound which has a -S-group in A₄ of the compound shown by the general formula (I-E) to an oxidation reaction.

The above-mentioned oxidation reaction is well-known.

When oxidizing a sulphide group to a sulfoxide group, for example, in an organic solvent (methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, t-butyl alcohol, etc.), in the presence of an oxidizing agents of one equivalence (hydrogen peroxide, sodium periodide, nitrous acid acyl, perboron acid sodium, peroxy acid (m-chloro perbenzoic acid, peracetic acid etc.), etc.), it is carried out by reacting it at several minutes at a temperature of -78-0 degree C.

Moreover, when a sulphide group is oxidized to a sulphone group, for example, in organic solvents (methylene chloride, chloroform, benzene, hexane, t-butyl alcohol, etc.) in the presence of oxidizing agent in an excessive amount (hydrogen peroxide, sodium periodide, potassium permanganate, a perboron acid sodium, persulfuric acid hydrogen potassium, peroxy acid (m-chloro perbenzoic acid, peracetic acid, etc.) etc.), it is carried out by reacting it at several hours at a temperature of -78-40 degrees C.

(g) Among this invention compound shown by the general formula (I), a compound in which A expresses (C1-8 alkylene)-group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, and a -NR₆-group), or (C2-8 alkenylene) - group (in the group, one carbon atom of C2 - 8 alkenylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group), R₂ expresses COOH group, and Cyc1 ring expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring, namely, this invention compound shown by the general formula (I-G) (in the formula, A₆ expresses (C1-8 alkylene)-group (in the group, one carbon atom of C1-8 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group), or (C2-8 alkenylene) - group (in the group, one carbon atom of C2 - 8 alkenylene group is replaced among the group by the group chosen from a -S-group, a -SO-

group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group).

The other symbols express the same implication as the above.), can be manufactured by giving the compound shown by the general formula (I-E) or the compound shown by the general formula (I-F) to reaction (saponification reaction) which carries out conversion of an ester to an acid.

This reaction can be performed by the similar process to the above-mentioned saponification reaction.

(h) Among this invention compound shown by the general formula (I), the compound whose R₂ is a 1H-tetrazole-5-yl group, namely, this invention compound shown by the general formula (I-H) (in the formula, all symbols express the same implication as the above) can be manufactured by processing the compound shown by the general formula (X) (in the formula, all symbols express the same implication as the above) with an alkali.

The above reaction is well-known.

For example, in an inactive organic solvent which can carry out a mixing to water (methanol, ethanol, dioxane, etc.), using the aqueous solution of alkalis (potassium hydroxide, sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, etc.), it is carried out by reacting it at 0-50 degrees C.

The compound shown by the general formula (II) is a well-known compound, or can be manufactured by the well-known process, the process given in the unexamined Japanese patent No. 60-142936 and the Japanese Patent Laid-open of No. 3-261752, or according to them.

For example, the compound shown by the general formula (II) can be manufactured by the process shown by the following reaction process formula 1 to the reaction process formula 6.

The compound shown by the general formula (IV),(VII) and (VIII) is a well-known compound, or can be manufactured by the well-known process.

For example, it can be manufactured by the process shown by the reaction process formula 7.

The compound shown by the general formula (X) can also be manufactured by the well-known process or the process indicated in the following reaction process formula 8.

The abbreviation in each reaction process formula expresses the following implications.

The other symbols express the same implication as the above.

E2-2 expresses protected -SH group, -OH group, or -NHR₆.

p expresses 1-6.

q expresses 0-5.

However, p+q are six or less.

J1 expresses on -S, a -O-group, or a -NR₆-group.

J2 expresses a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group.

A1-1 expresses C1-6 alkyl group, or C2-6 alkenyl group.

R9 expresses - SH group, -OH group, or -NHR6.

A1-2 expresses C1-7 alkylene group, or C2-7 alkenylene group.

r expresses 0-3.

s expresses 1-3.

However, r+s are three or less.

In the general formula (II-4) and (II-4-1), the total of the carbon number expressed by (CH₂)₁₋₆ and A1-1 is seven or less.

In the general formula (II-6) and (II-4-1), the total of the carbon number expressed by (CH₂)_r, (CH₂)_S, and A3 is five or less.

TMSN3 expresses trimethyl silyl azide.

EDC*HCl expresses 1-ethyl-3-(3-dimethylamino propyl)-carbodiimide * hydrochloride.

Et3N expresses triethylamine.

HOBt expresses 1-hydroxy benzotriazol.

Claims

1. Peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains the compound shown by the general Formula (I)

(In the formula,

R1 expresses

- 1) C1-8 alkyl group,
- 2) C1-8 alkoxy group,
- 3) Halogen,
- 4) a nitro group, or
- 5) a trifluoromethyl group.

R2 expresses

- 1) -COOR3 (in the group, R3 expresses a hydrogen atom or C1-4 alkyl group), or 2) a 1H-tetrazole-5-yl group.

A expresses 1) Single bond, 2) C1-8 alkylene group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group (in the group, R4 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group.)), 3) C2-8 alkenylene group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₅-group (in the group, R5 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)).

4) The group, 5) a (C1-8 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group (in the group, R6 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)), or 6) a

(C2-8 alkenylene)-group (one carbon atom of the above C2-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group (in the group, R₇ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)) are expressed.

G expresses 1) a carbocyclic ring group, or 2) a heterocyclic ring group (the carbocyclic ring group and the heterocyclic ring group in above-mentioned G group may be substituted by 1-4 groups chosen from the following (i) - (V).

- (i) C1-8 alkyl group,
- (ii) C1-8 alkoxy group,
- (iii) Halogen,
- (iv) Trifluoromethyl group,
- (v) Nitro group the peroxisome proliferator-activated receptor controller which contains)

E1 expresses

- 1) Single bond,
- 2) C1-8 alkylene group
- 3) C2-8 alkenylene group, or
- 4) C2-8 alkynylene group.

E2 expresses

- 1) -O-group,
- 2) a -S-group, or
- 3) a -NR₈- group (in the group, R₈ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group).

E3 expresses 1) Single bond, or 2) C1-8 alkylene group.

n expresses 0 or 1.

As for Cyc1,

- 1) a ring does not exist, or
- 2) it expresses a saturated and a partially saturated or unsaturated carbocyclic ring of 5-7 members.

However,

(1) E1 and E3 shall not express a single bond simultaneously.

(2) When A expresses 4) the group, 5) (C1-8 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group (in the group, R₆ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)), or 6) (C2-8 alkenylene)-group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇- group (in the group, R₇ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)),

Cyc1 expresses a saturated or partially saturated carbocyclic ring of 5-7 member and A shall be bonded only to Cyc1 ring.

(3) When A expresses a methylene group, an ethylene, a vinyl n group, or the ethylene in which one carbon atom was replaced by a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, an -O-group, or an -NR₄-group, CyC1 does not express a ring and E3 expresses a single bond, E1 does not express C3-5 alkylene group, C3-5 alkenylene group, nor C3-5 alkynylene group.

(4) When A expresses a methylene group, an ethylene, a vinylene group, or the ethylene in which one carbon atom was replaced by -S- group, the -SO-group, the -SO₂-group, the -O-group, or the -NR₄-group,

CyC1 does not express a ring, and E1 expresses a single bond, E3 does not express C3-5 alkylene group.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as an active ingredient.

2. Peroxisome proliferator-activated receptor (alpha) (type) controller which contains compounds shown by the general formula (I) of Claim 1, those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as active ingredient.

3. Hypoglycemic agent and/or lipid-lowering agent which contain compounds shown by the general formula (I) of Claim 1, those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as active ingredient.

4. The compounds shown by the general formula (I) of Claim 1, those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates are contained as an active ingredient. Preventives and/or remedies for metabolic errors, such as diabetes mellitus, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia, and hyperlipoproteinemia, hyperlipidemia, arteriosclerosis, the hypertension, a circulatory disease, hyperphagia, ischemic heart diseases, HDL cholesterol raise agent, a reduction agent of LDL cholesterol and/or VLDL cholesterol, or the risk factor reduction agent of diabetes mellitus or syndrome X.

5. Among compounds shown by the general formula (I) of Claim 1, the peroxisome proliferator-activated receptor controller of Claim 1 which contains the compounds shown by the general formula (Ia) (in the formula, Aa expresses C3-7 alkylene group, or C3-7 alkenylene group. The other symbols express the same implication as Claim 1.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as an active ingredient.

6. Among compound shown by the general formula (I) of Claim 1, the peroxisome proliferator-activated receptor controller of the range 1 of a claim which contains the compounds shown by the general formula (Ib)

(In the formula, Ab expresses C3-7 alkylene group (one carbon atom of the above-mentioned

C3-7 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group), or C3-7 alkenylene group (one carbon atom of the above C3-7 alkylene group is replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group). The other symbols express the same implication as Claim 1.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as an active ingredient.

7. Among compound shown by the general formula (I) of Claim 1, the peroxisome proliferator-activated receptor controller of Claim 1 which contains the compounds shown by the general formula (Ic) (in the formula, all symbols, express the same implication as Claim 1), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates as an active ingredient.

8. Phenyl derivatives shown by the general formula (I')

(In the formula, R₁ expresses 1) C1-8 alkyl group, 2) C1-8 alkoxy group, 3) halogens, 4) nitro groups, or 5) trifluoromethyl group.

R₂ expresses

- 1) -COOR₃ group (in the group, R₃ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group) or
- 2) a 1H-tetrazole-5-yl group.

A expresses 1) single bond phenyl derivatives shown by, 2) C1-8 alkylene group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₄-group (in the group, R₄ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)),

3) C2-8 alkenylene group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₅-group (in the group, R₅ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)).

4) The group, 5) (C1-8 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₆-group (in the group, R₆ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)), or 6) (C2-8 alkenylene)-group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO₂-group, a -O-group, or a -NR₇-group (in the group, R₇ expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)) are expressed.

G expresses 1) a carbocyclic ring group, or 2) a heterocyclic ring group (the carbocyclic ring group and the heterocyclic ring group in above-mentioned G group may be substituted by 1-4 groups chosen from the following (i) - (v). (i) C1-8 alkyl group, (ii) C1-8 alkoxy group, (iii) a halogen, (iv) trifluoromethyl group, (v) nitro group).

E₁ expresses 1) single bond, 2) C1-8 alkylene group, 3) C2-8 alkenylene group, or 4) C2-8 alkynylene group.

E2 expresses

1) -O-group,

2) -S-group, or

3) -NR8-group (in the group, R8 expresses a hydrogen atom or C1-4 alkyl group).

E3 expresses 1) single bond, or 2) C1-8 alkylene group.

n expresses 0 or 1.

CyC1 expresses a saturated and partially saturated or unsaturated carbocyclic ring of 5-7 members.

However,

(1) E1 and E3 shall not express a single bond simultaneously.

(2) When A expresses 4) the group, 5) (C1-8 alkylene)-group (one carbon atom of the above C1-8 alkylene group was replaced by the group chosen from -S- group, a -SO-group, a -SO2-group, a -O-group, or a -NR6-group (in the group, R6 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)), or 6) (C2-8 alkenylene)-group (one carbon atom of the above C2-8 alkenylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO2-group, a -O-group, or a -NR7- group (in the group, R7 expresses a hydrogen atom or C1 - 4 alkyl group)), A shall be bonded only to Cyc1 ring.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates.

9. Among compounds shown by the general formula (I') of Claim 8, the compounds shown by the general formula (Icc) (in the formula, AC expresses C1-5 alkylene group (one carbon atom of the above C1-5 alkylene group may be replaced by the group chosen from a -S-group, a -SO-group, a -SO2-group, a -O-group, or a -NR6-group.) The other symbols express the same implication as Claim 8.), those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates.

10. Compounds of Claim 8 in which compounds are

- (1) 5-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-3, 4-dihydro naphthyl) pentanoic acid,
- (2) 5-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) pentanoic acid,
- (3) 5-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-3, 4-dihydro naphthyl) pentanoic acid,
- (4) 5-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) pentanoic acid,
- (5) 2-(6-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) acetic acid,
- (6) 2-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) acetic acid,
- (7) 4-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) butanoic acid,
- (8) 2-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) acetic acid,
- (9) 3-(6-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) propane acid,
- (10) 4-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) butanoic acid,
- (11) 6-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl carboxylic acid,
- (12) 2-(8-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) acetic acid,

- (13) 8-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl carboxylic acid,
- (14) 3-(8-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-yl) propane acid,
- (15) 3-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) propane acid,
- (16) 3-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl) propane acid,
- (17) (2E) -2-(6-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) acetic acid,
- (18) (2E) -2-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) acetic acid,
- (19) (2E) -2-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) acetic acid,
- (20) 2-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro naphthyl thio) acetic acid,
- (21) 2-(6-(quinoline-2-yl methoxy)-3,4-dihydro naphthyl) acetic acid, those methyl esters, or those ester of ethyl, those non-toxic salts, those acid addition salts, or those hydrates.

11. Compounds of Claim 8 in which compounds are

- (1) (5E) -5-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) pentanoic acid,
- (2) (5E) -5-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) pentanoic acid,
- (3) (5E) -5-(4-(quinoline-2-yl methoxy) 1-indilidene) pentanoic acid,
- (4) (4E) -4-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) butanoic acid,
- (5) (6E) -6-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) hexanoic acid,
- (6) 2-(2E) (-2-(7-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) ethylthio) acetic acid,
- (7) 2-(2E) (-2-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) ethylthio) acetic acid,
- (8) (3E) -3-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) propane acids, or those methyl esters, or those ester of ethyl, those non-toxic salts, those acid addition salts or those hydrates.

- 12.(1) 6-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (2) 6-(3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (3) 6-(3-benzyl oxyphenyl) hexanoic acid,
- (4) 6-(3-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (5) (5EZ) -6-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-5-hexenoic acid,
- (6) 5-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (7) 6-(3-(3- phenyl propoxyl) phenyl) hexanoic acid,
- (8) 7- (3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (9) (3EZ) -6-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-3-hexenoic acid,
- (10) 4-(3-(quinoline-2-yl m thoxy) ph nyl) butanoic acid,
- (11) 5-(4-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,

- (12) 6-(3-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (13) 4-(3-(2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) butanoic acid,
- (14) 4-(3-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (15) (2E) -6-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) hexa-2 -enoic acid,
- (16) 6-(3-(quinoline-2-ylmethyl thio) phenyl) hexanoic acid,
- (17) (3E) -4-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) but-3-enoic acid,
- (18) 4-(3-benzyl oxyphenyl) butanoic acid,
- (19) 4-(3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) butanoic acid,
- (20) 4-(3-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) butanoic acid,
- (21) 4-(3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (22) 4-(3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (23) 4-(3-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (24) 4-(3-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (25) 4-(3-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (26) 4-(3-(indole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (27) 4-(3-(phenethyl oxy) phenyl) butanoic acid,
- (28) 4-(3-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (29) 4-(3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (30) 4-(3-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (31) 4-(3-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (32) 4-(3-(2-(5-methyl thiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (33) 4-(3-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (34) 4-(3-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
- (35) 4-(3-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (36) 4-(3-(1,3- dioxo indan-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (37) 4-(3-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (38) 4-(3-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (39) 4-(3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (40) 4-(3-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (41) 4-(3-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (42) 4-(3-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (43) 4-(3-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (44) 4-(3-(5-t-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (45) 4-(3-(2-trifluoromethyl-4-methoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (46) 4-(3-(6-fluoro-1,3-benzo dioxane-8-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (47) 4-(3-(imidazo (1,2-a) pyridine-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,

- (48) 4-(3-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (49) 4-(3-(1,3-dioxoindan-5-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (50) 4-(3-(4-methylnaphthalene-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (51) 4-(3-(3,5-dimethyl isoxazole-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (52) 4-(3-(5-methyl isoxazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (53) 4-(3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (54) 4-(3-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (55) 4-(3-(5E)-(-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy) phenyl) butanoic acid,
- (56) 5-(3-benzyl oxyphenyl) pentanoic acid,
- (57) 5-(3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
- (58) 5-(3-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) pentanoic acid, (59) 5-(3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (60) 5-(3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (61) 5-(3-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (62) 5-(3-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (63) 5-(3-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (64) 5-(3-(indole-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (65) 5-(3-(phenethyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
- (66) 5-(3-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (67) 5-(3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (68) 5-(3-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (69) 5-(3-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (70) 5-(3-(2-(5-methyl thiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (71) 5-(3-(1,4-benzodioxane-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (72) 5-(3-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (73) 5-(3-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (74) 5-(3-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (75) 5-(3-(1,3-dioxoindan-4-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (76) 5-(3-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (77) 5-(3-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (78) 5-(3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (79) 5-(3-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (80) 5-(3-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (81) 5-(3-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (82) 5-(3-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (83) 5-(3-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,

- (84) 5-(3-(2-trifluoromethyl-4-methoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (85) 5-(3-(6-fluoro-1,3-benzodioxane-8-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (86) 5-(3-(imidazo(1,2-a)pyridine-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (87) 5-(3-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (88) 5-(3-(1,3-dioxindan-5-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (89) 5-(3-(4-methylnaphthalene-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (90) 5-(3-(3,5-dimethylisoxazole-4-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (91) 5-(3-(2E)-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
- (92) 5-(3-(5-methylisoxazole-3-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (93) 5-(3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (94) 5-(3-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
- (95) 5-(3-(5E)-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
- (96) 6-(3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
- (97) 6-(3-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
- (98) 6-(3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (99) 6-(3-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (100) 6-(3-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (101) 6-(3-(indole-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (102) 6-(3-(phenethyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
- (103) 6-(3-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (104) 6-(3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (105) 6-(3-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (106) 6-(3-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (107) 6-(3-(2-(5-methylthiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (108) 6-(3-(1,4-benzodioxane-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (109) 6-(3-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (110) 6-(3-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (111) 6-(3-(1,3-dioxindan-4-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (112) 6-(3-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (113) 6-(3-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (114) 6-(3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (115) 6-(3-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (116) 6-(3-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (117) 6-(3-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (118) 6-(3-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (119) 6-(3-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,

- (120) 6-(3-(2-trifluoromethyl-4-methoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (121) 6-(3-(6-fluoro-1,3-benzo dioxane-8-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (122) 6-(3-(imidazo (1,2-a) pyridine-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (123) 6-(3-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (124) 6-(3-(1,3- dioxo indan-5-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (125) 6-(3-(4-methylnaphthalene-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (126) 6-(3-(3,5- dimethyl isoxazole-4-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (127) 6-(3-(2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
- (128) 6-(3-(5-methyl isoxazole-3-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (129) 6-(3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (130) 6-(3-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (131) 6-(3-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
- (132) 7- (3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
- (133) 7- (3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (134) 7- (3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (135) 7- (3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (136) 7- (3-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (137) 7- (3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (138) 7- (3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid, those methyl esters, or those ester of ethyl, or those non-toxic salts, those acid addition salts or those hydrates.

- 13.(1) 2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propoxyl) acetic acid,
- (2) 2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propylthio) acetic acid,
- (3) 2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propyl sulphinyl) acetic acid,
- (4) 2-(2EZ) (-3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-2-propenyl thio) acetic acid,
- (5) 2-methyl-2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propylthio) propane acid,
- (6) 2-(3- (quinoline-2-yl methoxy) phenyl methylthio) acetic acid,
- (7) 2-(3- (2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl methylthio) acetic acid,
- (8) 2-(2Z) (-3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-2-propenyl thio) acetic acid,
- (9) 2-(3-(3-(2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) propylthio) acetic acid,
- (10) 2-(3- (quinoline-7-yl methoxy) phenyl methylthio) acetic acid,
- (11) 2-(3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propyl sulphonyl) acetic acid or those methyl esters, or those ester of ethyl, those non-toxic salts, those acid addition salts or those hydrates.

- 14. (1) (2E) -3-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-2-Prop noic acid,

- (2) (2E) -3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-2-Propenoic acid,
- (3) (2E) -3-(4-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-2-Propenoic acid,
- (4) 3-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (5) 3-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (6) 3-(4-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (7) 6-(4-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (8) 6-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
- (9) (5EZ) -6-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-5-hexenoic acid,
- (10) (5EZ) -6-(4-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl)-5-hexenoic acid,
- (11) 4-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenoxy) butanoic acid,
- (12) 5-(2-(quinoline-2-yl methoxy) phenoxy) pentanoic acid,
- (13) 7- (2-(quinoline-2-yl methoxy) phenoxy) heptanoic acid,
- (14) 4-(2-(4-pentyl benzyl oxy) phenoxy) butanoic acid,
- (15) 5-(2-(4-pentyl benzyl oxy) phenoxy) pentanoic acid,
- (16) 7- (2-(4-pentyl benzyl oxy) phenoxy) heptanoic acid,
- (17) 2-(3-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
- (18) 3-(3-(4-pentyl phenyl methoxy) phenyl) propane acid,
- (19) 2-(3-(4-pentyl phenyl methoxy) phenyl) acetic acid,
- (20) 3-(4-pentyl cinnamyl oxy) benzoic acid,
- (21) 4-(4-pentyl cinnamyl oxy) benzoic acid,
- (22) 2-(4-pentyl cinnamyl thio) benzoic acid,
- (23) 2-(4-methyl cinnamyl oxy) benzoic acid,
- (24) 2-(3-(4-pentyl phenyl) propoxyl) benzoic acid,
- (25) 3-(1-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy) benzene-2-yl) propane acid,
- (26) 3-(1-(5EZ) (-6-phenyl-5-hexenyl oxy)-4-propoxyl benzene-2-yl) propane acid,
- (27) 3-(1-(6-(4-methoxyphenyl) hexyl oxy)-4-propoxyl benzene-2-yl) propane acid,
- (28) 4-(2-(4-methoxy-2-trifluoromethyl quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (29) 4-(4-(4-methoxy-2-trifluoromethyl quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (30) 4-(4-(4-chloro-2-trifluoromethyl quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (31) 4-(2-(4-chloro-2-trifluoromethyl quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
- (32) 7- (2-benzyl oxyphenyl) heptanoic acid,
- (33) 7- (2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
- (34) 7- (2-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
- (35) 7- (2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (36) 7- (2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (37) 7- (2-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,

- (38) 7- (2-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (39) 7- (2-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (40) 7- (2-(indole-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (41) 7- (2-(phenethyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
- (42) 7- (2-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (43) 7- (2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (44) 7- (2-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (45) 7- (2-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (46) 7- (2-(2-(5-methyl thiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (47) 7- (2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (48) 7- (2-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (49) 7- (2-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (50) 7- (2-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (51) 7- (2-(1,3- dioxo indan-4-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (52) 7- (2-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (53) 7- (2-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (54) 7- (2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (55) 7- (2-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (56) 7- (2-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (57) 7- (2-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (58) 7- (2-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (59) 7- (2-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (60) 7- (2-(5-t-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (61) 7- (2-(2-trifluoromethyl-4-methoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (62) 7- (2-(6-fluoro-1,3-benzo dioxane-8-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (63) 7- (2-(imidazo (1,2-a) pyridine-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (64) 7- (2-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (65) 7- (2-(1,3- dioxo indan-5-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (66) 7- (2-(4-methylnaphthalene-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (67) 7- (2-(3,5- dimethyl isoxazole-4-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (68) 7- (2-(2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
- (69) 7- (2-(5-methyl isoxazole-3-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (70) 7- (2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
- (71) 7- (2-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) h ptanoic acid,
- (72) 7- (2-(5E) (-6-(4-m thoxyphenyl)-5-hex nyl oxy) ph nyl) heptanoic acid,
- (73) 3-(4-benzyl oxyph nyl) propane acid,

- (74) 3-(4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) propan acid,
- (75) 3-(4-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) propane acid,
- (76) 3-(4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (77) 3-(4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (78) 3-(4-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (79) 3-(4-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (80) 3-(4-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (81) 3-(4-(indole-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (82) 3-(4-(phenethyl oxy) phenyl) propane acid,
- (83) 3-(4-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (84) 3-(4-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (85) 3-(4-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (86) 3-(4-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (87) 3-(4-(2-(5-methyl thiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (88) 3-(4-(1,4-benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (89) 3-(4-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
- (90) 3-(4-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (91) 3-(4-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (92) 3-(4-(1,3-dioxindan-4-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (93) 3-(4-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (94) 3-(4-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (95) 3-(4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (96) 3-(4-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (97) 3-(4-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (98) 3-(4-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (99) 3-(4-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (100) 3-(4-(5-t-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (101) 3-(4-(2-trifluoromethyl-4-methoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (102) 3-(4-(6-fluoro-1,3-benzo dioxane-8-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (103) 3-(4-(imidazo (1,2-a) pyridine-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (104) 3-(4-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (105) 3-(4-(1,3-dioxindan-5-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (106) 3-(4-(4-methylnaphthalene-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (107) 3-(4-(3,5-dimethyl isoxazole-4-yl methoxy) phenyl) propane acid,
- (108) 3-(4-(2E)-(-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) propane acid,
- (109) 3-(4-(5-methyl isoxazole-3-yl methoxy) phenyl) propane acid,

- (110) 3-(4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(111) 3-(4-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(112) 4-(4-benzyl oxyphenyl) butanoic acid,
(113) 4-(4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) butanoic acid,
(114) 4-(4-(4-pentyl benzyl oxy) phenyl) butanoic acid, (115) 4-(4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid, (116) 4-(4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid, (117) 4-(4-(pyridine-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(118) 4-(4-(pyridine-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(119) 4-(4-(pyridine-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(120) 4-(4-(indole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid, 4(121)-(4-(phenethyl oxy) phenyl) butanoic acid,
(122) 4-(4-(2-(naphthalene-1-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(123) 4-(4-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(124) 4-(4-(2-(pyridine-2-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(125) 4-(4-(2-(indole-3-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(126) 4-(4-(2-(5-methyl thiazole-4-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(127) 4-(4-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(128) 4-(4-(2-(thiophene-3-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(129) 4-(4-(quinoline-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(130) 4-(4-(quinoline-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(131) 4-(4-(1,3- dioxo indan-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(132) 4-(4-(quinoline-5-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(133) 4-(4-(quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(134) 4-(4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(135) 4-(4-(quinoline-8-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(136) 4-(4-(isoquinoline-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(137) 4-(4-(isoquinoline-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(138) 4-(4-(quinoline-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(139) 4-(4-(1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(140) 4-(4-(5-t-butyl-1,2,4-oxadiazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(141) 4-(4-(6-fluoro-1, 3-benzo dioxane-8-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(142) 4-(4-(imidazo (1,2-a) pyridine-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(143) 4-(4-(benzotriazol-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(144) 4-(4-(1,3- dioxo indan-5-yl m thoxy) ph nyl) butanoic acid,
(145) 4-(4-(4-methylnaphthal ne-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(146) 4-(4-(3,5- dimethyl isoxazole-4-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,

- (147) 4-(4-(2E) (-3-(4-pentyl phenyl)-2-propenyl oxy) phenyl) butanoic acid,
(148) 4-(4-(5-methyl isoxazole-3-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(149) 4-(4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(150) 4-(4-(indazole-5-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(151) 4-(4-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy) phenyl) butanoic acid,
(152) 2-(2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) acetic acid,
(153) 3-(2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) propane acid,
(154) 4-(2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) butanoic acid,
(155) 5-(2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
(156) 6-(2-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
(157) 2-(2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(158) 3-(2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(159) 4-(2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) butanoic acid, 5(160)-(2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
(161) 6-(2-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
(162) 2-(2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(163) 3-(2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(164) 4-(2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(165) 5-(2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
(166) 6-(2-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
(167) 2-(2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) acetic acid,
(168) 3-(2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
(169) 4-(2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) butanoic acid,
(170) 5-(2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) pentanoic acid,
(171) 6-(2-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) hexanoic acid,
(172) 2-(2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(173) 3-(2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(174) 4-(2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(175) 5-(2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
(176) 6-(2-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
(177) 2-(2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(178) 3-(2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) propane acid, (179) 4-(2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(180) 5-(2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid, (181) 6-(2-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid, (182) 2-(2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) acetic acid,

- (183) 3-(2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) propan acid,
(184) 4-(2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) butanoic acid,
(185) 5-(2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
(186) 6-(2-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
(187) 3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) benzoic acid,
(188) 2-(3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) acetic acid,
(189) 3-(3-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) propane acid,
(190) 3-(naphthalene-1-yl methoxy) benzoic acid,
(191) 2-(3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(192) 3-(3-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(193) 3-(naphthalene-2-yl methoxy) benzoic acid,
(194) 2-(3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(195) 3-(3-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(196) 3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) benzoic acid,
(197) 2-(3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) acetic acid, (198) 3-(3-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) propane acid,
(199) 3-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) benzoic acid,
(200) 2-(3-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid, (201) 3-(3-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(202) 3-(quinoline-7-yl methoxy) benzoic acid,
(203) 2-(3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(204) 3-(3-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(205) 3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) benzoic acid,
(206) 2-(3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(207) 3-(3-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) propane acid,
(208) 4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) benzoic acid,
(209) 2-(4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) acetic acid,
(210) 5-(4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) pentanoic acid,
(211) 6-(4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) hexanoic acid,
(212) 7- (4-(4-(2-methylpropyl) benzyl oxy) phenyl) heptanoic acid,
(213) 4-(naphthalene-1-yl methoxy) benzoic acid,
(214) 2-(4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
(215) 5-(4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
(216) 6-(4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid, (217) 7- (4-(naphthalene-1-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid, (218) 4-(naphthalene-2-yl methoxy) benzoic acid,
(219) 2-(4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,

(220) 5-(4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid, (221) 6-(4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
 (222) 7- (4-(naphthalene-2-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid, (223) 4-(2-(naphthalene-2-yl ethoxy) benzoic acid,
 (224) 2-(4-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) acetic acid,
 (225) 7- (4-(2-(naphthalene-2-yl) ethoxy) phenyl) heptanoic acid, (226) 4-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) benzoic acid,
 (227) 2-(4-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
 (228) 5-(4-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
 (229) It is a butanoic acid to 7- (4-(1,4- benzo dioxane-2-yl methoxy) phenyl).
 (230) 4-(quinoline-7-yl methoxy) benzoic acid,
 (231) 2-(4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) acetic acid,
 (232) 5-(4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
 (233) 6-(4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
 (234) 7- (4-(quinoline-7-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid,
 (235) 4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) benzoic acid,
 (236) 2- (4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxyphenyl) acetic acid)
 (237) 5-(4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) pentanoic acid,
 (238) 6-(4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) hexanoic acid,
 (239) 7- (4-(2-trifluoromethyl-4-butoxy quinoline-6-yl methoxy) phenyl) heptanoic acid, or those methyl esters, those ester of ethyl, those non-toxic salts, those acid addition salts or those hydrates.

15. (1) 2-(3-(5-(1H-tetrazole-5-yl) pentyl) phenoxy methyl) quinoline,
 (2) 1-(5E) (-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl oxy)-2-(2-(1H-tetrazole-5-yl) ethyl)-4-propoxyl benzene,
 (3) 4-(1E) (-3-(2-(tetrazole-5-yl) phenoxy)1-propenyl)-1-pentyl benzene,
 (4) 2-(3-(3-(1H-tetrazole-5-yl)methyl thio) propyl) phenoxy methyl) quinoline,
 (5) 5-(4E) (-4-(5-(quinoline-2-yl methoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylidene) butyl)-1H-tetrazole, or those non-toxic salts, those acid addition salts or those hydrates.

Sequence Listing

(110) ONO Pharmaceutical Co, Ltd.

(120) Control agent of peroxisome proliferator activated receptor

(130) ONF-2760PCT

(150) JP9-233158

(151)1997-08-28

(150) JP9-348825

(151)1997-12-18

(160) 3

(210) 1

(211) 85

(212) DNA

(213) Artificial sequence

(220)

(223) Enhancer sequence including 4 times sequences reported Gal 4 protein response

(400) 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgaggagt actgtcctc 60 gcgacggagt actgtcctcc
gagct 85

(210) 2

(211) 9

(212) PRT

(213) Unknown

(220)

(223) Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

(400) 2

Ala ProLys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

(210) 3

(211) 9

(212) PRT

(213) Influenza virus

(220)

(223) hemagglutinin epitope

(400) 3

Tyr ProTyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

DERWENT TERMS AND CONDITIONS

Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect,

consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

["WWW.DERWENT.CO.UK"](http://WWW.DERWENT.CO.UK) (English)

["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)

